



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-43497
54. TÍTULO Formulaciones Farmacéuticas de 5,7,14-triazatetracilo
[1,3,1,0,2,11 01,9] - Hexadecan -2 (11) 3,5,7,9, - Perdeano
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/41; A61K 47/38
71. SOLICITANTE Pfizer Products INC.
Eastern Point Road, Groton Connecticut
DOMICILIO 06340, Estados Unidos de America
74. APODERADO Carlos R. Olarte.
22. BOGOTÁ, D. C., Mayo 12, 2004

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04/53 1
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04043497 00000000 Folios: 167
Fecha (AMB): 2004-05-12 09:29:17
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Easter Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

PCT (86)

1

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/04612

Fecha Noviembre 4, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/045437

Fecha Junio 5, 2003

2

Título (54) FORMULACIONES FARMACEUTICAS DE 5,7,14-TRIAZATETRACICLO
[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-HEXADECA-2 (11), 3,5,7,9-PENTANO.

Clasificación Internacional (51) A61K 47/38 ; A61K31/41

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 30, 2001

(31) Número de Solicitud

60/334,652

3

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

0

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

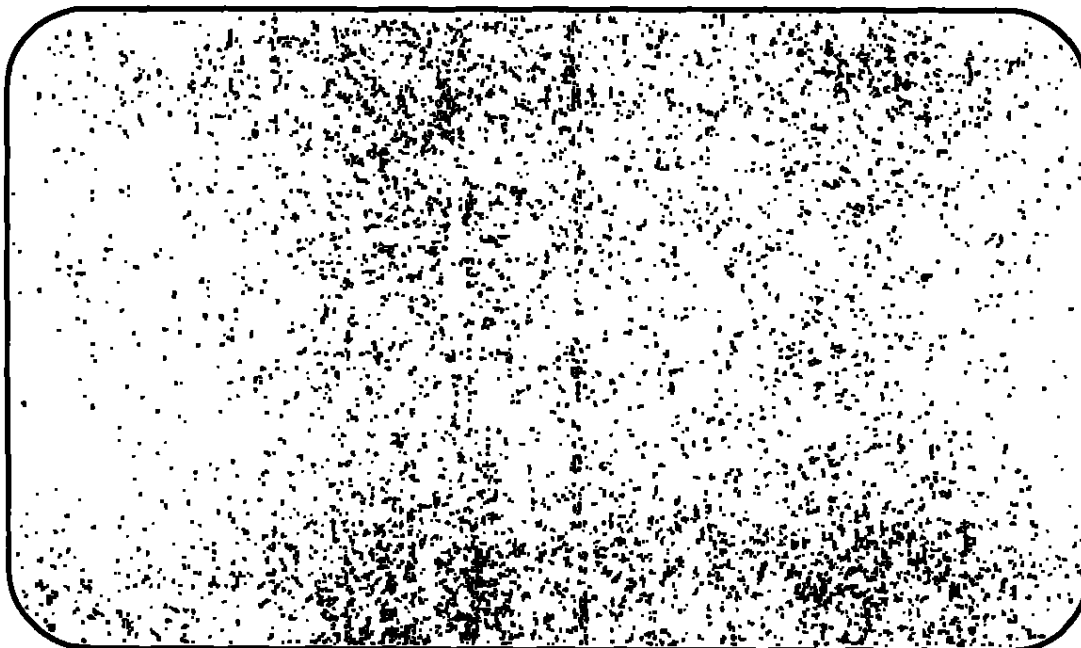
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/IB02/04612**MARY TANYA AM ENDE**

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

MICHAEL CHRISTOPHER ROY

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

SCOTT WENDELL SMITH

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

KENNETH CRAIG WATERMAN

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

SARA KRISTEN MOSES

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

ERNEST SHING QUAN

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04043497 00000000 Folios: 167
Fecha (AMD): 2004-05-12 09:29:17
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 37,784
FECHA : MAYO 12 DE 2004

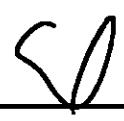
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4940249	11/05/2004	6,330,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435

Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad

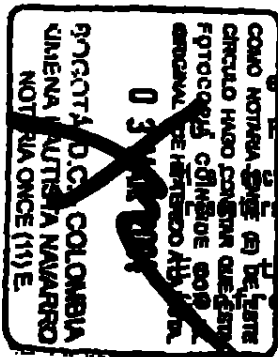
Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Este documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe usarse en sección consular de la misión que representa el país.

Traducción fiel del inglés, con copia
de la apostilla. Bogotá 25 de julio-2003.

Archivo para
Marlen Neira C.

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

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

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

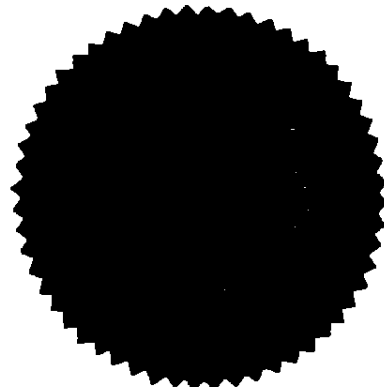
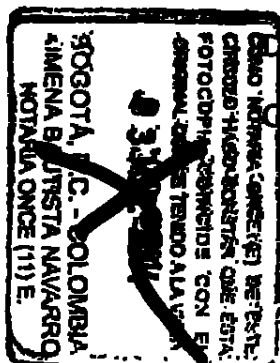
domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscrió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HONNE BENGALL AND FREEMAN

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté

5. at London/A Londres

6. the/le 17 July 2003

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

8. Number/sous No **G210435**

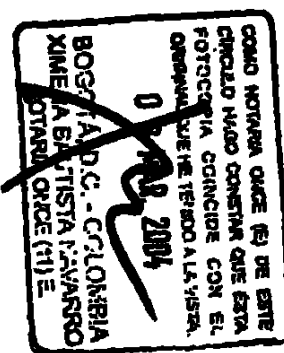
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Rawden



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

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



CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en FORMULACIONES FARMACEUTICAS DE 5,7,14-TRIAZATETRA-CICLO (10.3.1.02,11.04,9)-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENO, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

Lugar, fecha y firma - Mary Tanya AM ENDE

Lugar, fecha y firma - Michael Christopher ROY

(Fdo) Scott Wendell Smith | San Diego CA 10/24/2002

Lugar, fecha y firma - Scott Wendell SMITH

Lugar, fecha y firma - Kenneth Craig WATERMAN

Lugar, fecha y firma - Sara Kristen MOSES

Lugar, fecha y firma - Ernest Shing QUAN

Certificado, verificado y autenticado
En la ciudad de Egham en Surrey

A los 18 días del mes de abril de 2002

(Fdo) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por K. Greenwood

3. Actuando en calidad de Notario Público

4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público

5. En Londres Certificado
6. El 19 de Noviembre de 2002

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número G059464

9. Sello/Estampilla

(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y de la
Mancomunidad

10. Firma

(Fdo) J. Garbrah
Por el secretario de Estado.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en FORMULACIONES FARMACEUTICAS DE 5,7,14-TRIAZATETRA-CICLO (10.3.1.02,11.04,9)-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENO, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC., de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Mary Tanya Am Ende / 3 Octubre 2002
Lugar, fecha y firma - Mary Tanya AM ENDE Groton, Connecticut, USA

(Fdo) Michael Chistopher Roy / 3 Octubre 2002
Lugar, fecha y firma - Michael Christopher ROY Groton, Connecticut, USA

Lugar, fecha y firma - Scott Wendell SMITH

(Fdo) Kenneth Craig Waterman / 7 Octubre 2002
Lugar, fecha y firma - Kenneth Craig WATERMAN Groton, Connecticut, USA

12

(Fdo) Sara Kristen Moses / 3 Octubre 2002
Lugar, fecha y firma - Sara Kristen MOSES Groton, Connecticut, USA

(Fdo) Ernest Shing Quan / 3 Octubre 2002
Lugar, fecha y firma - Ernest Shing QUAN Groton, Connecticut, USA

Certificado, verificado y autenticado
En la ciudad de Egham en Surrey

A los 18 días del mes de abril de 2002

(Fdo) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, sello notarial)

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

2. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este es documento público

2. Ha sido firmado por **K. Greenwood**

3. Actuando en calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello/estampilla de **El antedicho Notario Público**

5. En Londres **Certificado**

6. El 19 de Noviembre de 2002

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número G059465

9. Sello/Estampilla

10. Firma

(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad

(Fdo) J. Garbrah
Por el secretario de Estado.

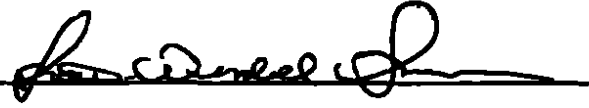
ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF 5,7,14-TRIAZATETRACYCLO(10.3.1.02,11.04,9)-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENE so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Place, date and signature - Mary Tanya AM ENDE

Place, date and signature - Michael Christopher ROY

San Diego, CA 10/24/2002 
Place, date and signature - Scott Wendell SMITH

Place, date and signature - Kenneth Craig WATERMAN

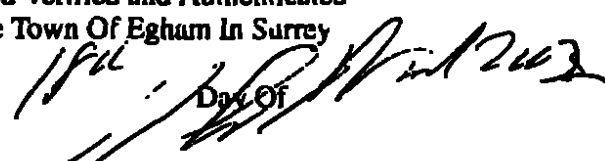
Place, date and signature - Sara Kristen MOSES

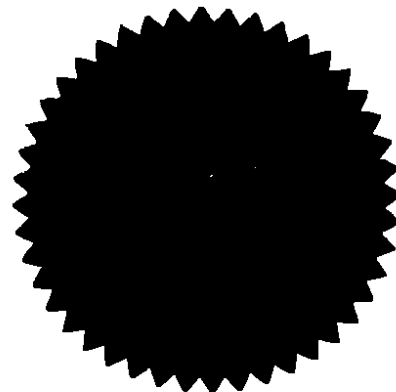
Place, date and signature - Ernest Shing QUAN

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

18th Day Of


KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 19 November 2002
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G059464**

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



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Garbrah', written over a horizontal line.

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

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

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF 5,7,14-TRIAZATETRACYCLO(10.3.1.02,11.04,9)-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENE** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Mary Tanya AM ENDE 03 October 2002
Place, date and signature - Mary Tanya AM ENDE Groton, Connecticut, USA

Michael Christopher ROY 03 October 2002
Place, date and signature - Michael Christopher ROY Groton, Connecticut, USA

Place, date and signature - Scott Wendell SMITH

Kenneth Craig WATERMAN 07 October 2002
Place, date and signature - Kenneth Craig WATERMAN Groton, Connecticut, USA

Sara Kristen MOSES 03 October 2002
Place, date and signature - Sara Kristen MOSES Groton, Connecticut, USA

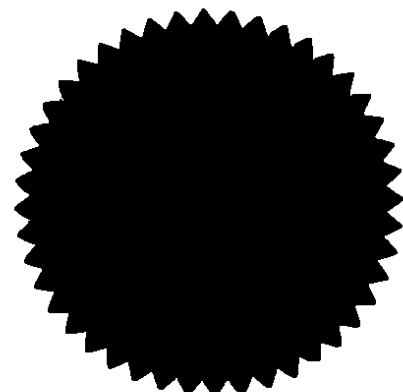
Ernest Shing QUAN 03 October 2002
Place, date and signature - Ernest Shing QUAN Groton, Connecticut, USA

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 19 November 2002

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

8. Number/sous No **G059465**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garbrah



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

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
5 June 2003 (05.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/045437 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 47/38,
47/36, 47/02, 47/10, 31/495and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/04612

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).(22) International Filing Date:
4 November 2002 (04.11.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/334,652 30 November 2001 (30.11.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AM ENDE, Mary,
Tanya [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). ROY,
Michael, Christopher [US/US]; Pfizer Global Research
and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). SMITH, Scott, Wendell [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, 10777 Science Center Drive,
San Diego, CA 92121 (US). WATERMAN, Kenneth,
Craig [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). MOSES,
Sara, Kristen [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
QUAN, Ernest, Shing [US/US]; Pfizer Global Research(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

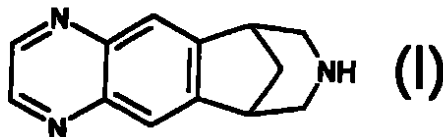
— with international search report

(48) Date of publication of this corrected version:

14 August 2003

(15) Information about Correction:

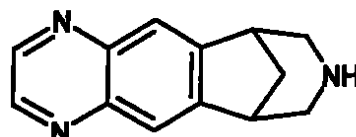
see PCT Gazette No. 33/2003 of 14 August 2003, Section II

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF 5,7,14-TRIAZATETRACYCLO[10.3.1.0(2,11).0(4,9)]-HEX-
ADEC-2(11)3,5,7,9-PENTAENE(57) Abstract: The present invention is directed to controlled-release
(CR) oral pharmaceutical dosage forms of 5,8,14-triazatetra-
cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, 1, and
pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods of using them to
reduce nicotine addiction or aiding in the cessation or lessening of tobacco use
while reducing nausea as an adverse effect. The present invention also relates
to an immediate-release (IR) low dosage composition having a stable formulation with uniform drug distribution and potency.

WO 03/045437 A1

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF 5,7,14-TRIAZATETRACYCLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene

The present invention is directed to controlled-release (CR) oral pharmaceutical dosage forms of 5,8,14-triazatetracyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, 1, and related compounds, and methods of using them to reduce nicotine addiction or aiding in the cessation or lessening of tobacco use while reducing nausea as an adverse effect. The present invention also relates to an immediate-release (IR) low dosage composition having a stable formulation with uniform drug distribution and potency.



1

BACKGROUND OF THE INVENTION

Compound 1, also known as 7,8,9,10-tetrahydro-6,10-methano-6H-pyrazino[2,3-h][3]-benzazepine, binds to neuronal nicotinic acetylcholine specific receptor sites and are useful in modulating cholinergic function. Accordingly, this compound is useful in the treatment of inflammatory bowel disease (including but not limited to ulcerative colitis, pyoderma gangrenosum and Crohn's disease), irritable bowel syndrome, spastic dystonia, chronic pain, acute pain, celiac sprue, pouchitis, vasoconstriction, anxiety, panic disorder, depression, bipolar disorder, autism, sleep disorders, jet lag, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cognitive dysfunction, hypertension, bulimia, anorexia, obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive supranuclear palsy, chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to nicotine (and/or tobacco products), alcohol, benzodiazepines, barbiturates, opioids or cocaine), headache, migraine, stroke, traumatic brain injury (TBI), obsessive-compulsive disorder (OCD), psychosis, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, dyslexia, schizophrenia, multi-infarct dementia, age-related cognitive decline, epilepsy, including petit mal absence epilepsy, senile dementia of the Alzheimer's type (AD), Parkinson's disease (PD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Tourette's Syndrome.

Compound 1 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof are referred to in International Patent Publication WO 99/35131, published July 15, 1999, which is incorporated herein by reference in its entirety.

Whereas immediate release (IR) dosage forms of the aforementioned compound, that is, dosage forms designed to provide the drug in a dissolved form upon swallowing in less than about 30 minutes, provide therapeutically useful levels of drug in the blood and brain, it has been observed that there is a significant level of nausea in patients, especially at doses sufficiently high to be therapeutically useful for some patients. Since nausea can lead

18

-2-

to poor patient compliance with a dosing regimen, there is a need to provide 1 in a form that reduces the incidence of nausea.

Accordingly, the present invention provides CR dosage forms of 1 that reduce or eliminate nausea while maintaining a therapeutic level of the drug in the blood and central nervous system (CNS). While examples exist in the art suggesting that CR dosage forms may in some cases provide for a reduction in such side effects as nausea (e.g., oxycodone (J. R. Caldwell, et al., *J. of Rheumatology*, 1999, 26, 862-869), venlafaxine (R. Entus and R. Chitra, *Psychopharmacology Bulletin*, 1997, 33, 671-676) and paroxetine (R. N. Golden, et al., *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 577-584), counter examples also exist which indicate that CR dosage forms are sometimes no better than immediate release dosage forms for the reduction of nausea, and therefore teach away from the utility of the CR form as a means of reducing side effects. Examples of this teaching away include morphine sulfate (T. D. Walsh, et al., *J. Clin. Oncology*, 1992, 15, 268-272), hydromorphone (H. Hays, et al., *Cancer*, 1994, 74, 1808-1816), dihydrocodeine tartrate (G. Xu, et al., *Zhongguo Yaowu Yixue Zazhi*, 1999, 8, 52-57) and carbidopa/levodopa (G. Block, et al., *European Neurology*, 1997, 37, 23-27). In addition, in many cases, CR dosage forms result in reduction in bioavailability compared to the IR dosage form, necessitating an increase in dose or even making the use of a CR dosage form infeasible. It therefore remains impossible to predict *a priori* which drugs showing nausea will actually benefit from CR dosage forms. Moreover, the rate at which the drug is made available, that is, its dissolution rate, can range considerably from slightly slower than the IR dosage form to deliver over an extended period (up to about 24 hours). The inventors have discovered that for 1, CR dosage forms with a certain range of delivery rates will provide therapeutic blood and CNS drug levels while reducing the incidence of nausea when compared to the IR dosage form. The inventors have also discovered specific preferred ways of formulating 1 to achieve the desired drug administration rates. The inventors have also discovered preferred dosing regimens that provide therapeutic drug levels while maintaining low levels of nausea.

The high potency of compound 1 as a nicotinic receptor ligand allows the use of low dosage strengths for administration. For ease of handling, manufacturing and patient convenience, low dosage strength drugs are often formulated at high dilution with excipients. In the preparation and storage of such dilute formulations, however, unique challenges are introduced. First, the high dilution can enable excipients or even excipient impurities to cause significant drug degradation during storage. Examples of excipient properties that may impact drug degradation include moisture content and mobility of moisture (see J.T. Carstensen, *Drug Stability: Principles and Practices*, 2nd Ed, Marcel Dekker, NY, 1995, 449-452), and excipient acidity affecting local pH microenvironments (see K. Wataman et al., *Pharm Dev. Tech.*, 2002, 7(2), 113-146). Examples of excipient impurities that affect drug

ja

-3-

degradation include trace metals, peroxides, and formic acid (see K. Waterman, *et al.*, *Pharm. Dev. Tech.*, 2002, 7(1), 1-32). Although consideration of the chemical structure and identification of reactive moieties therein can be used to theorize potential degradation pathways, it remains impossible to predict a priori whether a particular excipient will form an acceptably stable formulation with a given drug. Moreover, 1 has been observed to react with many common excipients and excipient impurities. It therefore remains a need to provide excipient and excipient combinations which can provide acceptable formulations (for such properties as tableting) while providing suitable stability for 1. The inventors have discovered specific preferred ways of formulating 1 to achieve the desired stability. More specifically for a film coated tablet, the inventors have discovered specific formulations and processes to achieve the desired stability.

A second issue sometimes seen with potent drugs prepared at high dilution is variability in potency due to segregation and adhesion to equipment during manufacturing. This issue has been found to be a problem with formulations of 1. One method recently reported for achieving a uniform drug distribution in a blend of a low dose drug makes use of a carrier excipient, lactose, to form an ordered mixture with a micronized drug (L. Wu, *et al.*, *AAPS PharmSciTech*, 2000, 1(3), article 26). Although one can effectively implement a manual brushing step to recover active ingredient segregated by fluidization or adhered to the metal surfaces in small scale equipment, a manual brushing step is neither efficient nor desirable in a production scale environment. Liquid processes can minimize the drug loss issues during drug product manufacturing; however, compounds that undergo form changes (e.g. polymorph, hydrate, or solvate changes) make liquid processes very difficult to perform while maintaining drug ingredient stability (physical and chemical). Although many techniques have been used to solve these general problems, it remains impossible to predict which particular techniques will be effective for a given set of drugs and excipients. Therefore, because of the high dilution necessary with 1, there is a need for a process suitable for commercialization of 1 whereby adequate potency uniformity from dosage form (e.g., tablet) to dosage form and lot to lot can be maintained. The inventors have also discovered preferred ways of processing formulations of 1 to achieve the desired uniform drug potency and uniform drug distribution.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to certain controlled-release (CR) pharmaceutical dosage forms of 1 or pharmaceutically acceptable salts thereof, to a subject in need thereof, said CR dosage form comprising the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a means for delivering the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, to said subject at a rate of less than about 6 mgA/hour (where mgA refers to milligrams of active drug in equivalence to the free base), whereby at least about 0.1 mgA of the compound, or

20

-4-

pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered over a 24 hour period. In certain subjects, it may be advantageous, after administration of the CR dosage form in a series of doses, to administer an immediate release (IR) dosage form comprising the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, as described herein.

5 In particular, the present invention relates to methods of treatment using CR pharmaceutical dosage forms of 1 that result in a reduction in nausea as an adverse effect. Such CR dosage forms are characterized by providing drug in the gastrointestinal (GI) tract in a dissolved form at a rate ranging from about 0.03 mgA/hr to about 6 mgA/hr; more preferably from about 0.06 mgA/hr to about 3 mgA/hr; and most preferably from about 0.10 mgA/hr to
10 about 1 mgA/hr. The present invention also provides for CR dosage forms which achieve a reduction in the average maximum blood concentration of the drug (C_{max}) upon the first administration of the dosage to a subject by between 10 and 80% of the average C_{max} for an immediate release bolus initial administration; more preferably, between 30 and 70%. The present invention also provides for dosage forms which increase the time it takes to achieve
15 this maximum blood level concentration, T_{max} . In particular, it has been found that an increase of the average T_{max} by 50% compared to the average found for an immediate release bolus results in a reduction in nausea. The present invention also provides for a dosage form whereby the release rate of 1 as determined by a USP type II dissolution method results in a release rate of less than 6 mgA/hr and such that the time for dissolution of 50%
20 w/w of said drug is between 1 and 15 hours; more preferably between 2 and 10 hours.

The present invention also provides for pharmaceutical compositions to achieve these delivery rates. In particular, the present invention relates to dosage forms of 1 which comprise such means of delivery as hydrophilic matrices, hydrophobic matrices, coated CR tablets and multiparticulates, buccal systems, transdermal systems, suppositories and depot
25 systems. Among the coated tablets, a particularly preferred dosage form is an asymmetric membrane technology system (as described in U.S. Patent Nos. 5,612,059 and 5,698,220, the contents of which are hereby incorporated herein by reference).

The present invention further provides such a controlled release dosage form which is a combination delayed plus sustained release form exhibiting a delay period of up to eight
30 hours prior to the onset of sustained release, wherein the pentaene is released at a rate of not more than about 0.1 mgA/hr during the delay period and wherein the delay period is controlled temporally or spatially by position in the gastrointestinal tract.

It is also the purpose of the present invention to provide for the reduction in nausea when compound 1 is dosed to patients by beginning a course of treatment with the CR
35 dosage form, followed by a course of treatment with an IR dosage form.

As used herein, the term "controlled-release" (CR) refers to dosage forms which slowly release or deliver the drug to the patient at a rate such that at least some of the drug is

21

-5-

unavailable in the first hour. A CR system can provide the drug at a constant rate (zero order), at a steadily decreasing rate (first order) or an uneven or pulsatile rate. The drug delivery can also involve a lag time in initial drug release. This lag can be temporal or be related to the position of the drug in the body. For example, a CR dosage form may be prepared by exploiting an enteric coating where drug is released upon reaching the pH of the intestine after oral administration.

In the present invention, a suitable CR dosage form of 1 can be identified by one or both of two methods:

(1) The first method involves measuring the behavior of the drug in the dosage form by sampling and analyzing blood after initial administration of the drug to a subject (generating a pharmacokinetic profile). Initial administration refers to drug administered to a subject either for the first time, or with at least four days since a previous dosing of any form of 1. It has been found that of particular importance in reducing nausea with 1 are the maximum blood level of 1 reached after initial administration of the drug (C_{max}) and the time it takes to reach that maximum (T_{max}). In measuring both C_{max} and T_{max} , it will be recognized by those skilled in the art that there is significant variability between dosings and between subjects. To achieve an adequate comparison in C_{max} and T_{max} and thereby to determine if a given dosage form will achieve the desired reduction in nausea, it is necessary to measure these parameters for at least 10 subjects in a cross-over experiment (i.e., each subject receives both dosage forms, IR and CR) with at least 7 days between experimental legs. In particular, it has been found that an average initial C_{max} reduction to achieve a value of 10 to 80% of that achieved with an average initial IR bolus administration is needed for nausea reduction; more preferred is between 30 and 70%. For T_{max} , an increase in the average initial T_{max} for a CR dosage form compared to an IR bolus should be at least 50% (i.e., 1.5 times the number of hours for the average CR dosage vs. the average IR bolus dosage).

(2) The second method of analyzing the CR dosage form to determine if it will reduce nausea involves an *in vitro* test. The inventors have found that generating a plot of percent of 1 dissolved vs. time is best used to determine the time required for 50% of the drug to be dissolved. The data needed for generation of this plot is obtained using a standard USP (United States Pharmacopoeia) Type II dissolution apparatus (50 rpm; 500 mL of 0.01 N hydrochloric acid; 37°C) such as a Hanson model SR8. Analysis of samples is accomplished using reverse phase HPLC. It has been found that nausea is reduced when the dosage form shows 50% w/w of the total dose is dissolved between about 1 and 15 hours; more preferably between 2 and 10 hours.

Accordingly, the present invention further relates to immediate-release dosage forms suitable for administration to a subject that result in stable dosage forms with uniform drug distribution and potency, comprising a core containing a compound of the formula 1, or a

-8-

pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable substantially reducing carbohydrate-free diluent. The invention specifically provides such an immediate-release dosage form, wherein the IR dosage form comprises either the L-tartrate or citrate salt of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,8}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentene.

5 As used herein, "substantially reducing carbohydrate-free" means less than approximately 20 w/w% of a reducing sugar (including, but not limited to, lactose). Preferably, dosage forms prepared in accordance with the present invention will contain less than 10 w/w% of a reducing sugar, and more preferably, less than 5 w/w%.

10 The immediate release dosage form of the invention may further comprise a glidant, disintegrant and/or a lubricant. The present invention also relates to processes for the production of these immediate release dosage forms.

The immediate release dosage form of the invention may further comprise a film coating. The present invention also relates to processes for production of these film coated immediate release dosage forms.

15 The present invention also provides a formulation suitable for film coating of immediate release dosage forms of 1 wherein the polymeric binder for such coatings comprises substantially a cellulosic polymer. A particularly preferred cellulosic polymer is hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). This coating further comprises an opacifier (particularly titanium dioxide), plasticizer and/or glidant, all of which contain less than about 20% w/w reducing carbohydrates. Particularly preferred coating formulations comprise 20 HPMC, titanium dioxide, and triacetin or PEG.

The present invention also provides for methods that produce good potency and content uniformity in blends as described herein. These methods include the process of geometric dilution of drug with excipients prior to tableting. These methods also include the 25 use of moderate shear blending. The preferred blending process uses a "bin blender"; however, other blenders which produce similar shears are also usable.

The disclosed methods of treatment using CR pharmaceutical dosage forms of 1 that result in a reduction in nausea as an adverse effect are characterized by providing drug in the gastrointestinal (GI) tract in a dissolved form at a rate ranging from about 0.03 mgA/hr to 30 about 8 mgA/hr; more preferably from about 0.06 mgA/hr to about 3 mgA/hr; and most preferably from about 0.10 mgA/hr to about 1 mgA/hr.

In particular, the present invention provides a method for reducing nicotine addiction or aiding in the cessation or lessening of tobacco use in a subject, comprising administering to said subject an amount of either the controlled release dosage form or the immediate-release dosage form of 1 that is effective in reducing nicotine addiction or aiding in the 35 cessation or lessening of tobacco use. The invention specifically provides such a method,

wherein the CR or IR dosage form comprises either the L-tartrate or citrate salt of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.

The present invention further provides a method for treating a disorder or condition selected from inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, pyoderma gangrenosum, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, spastic dystonia, chronic pain, acute pain, celiac sprue, pouchitis, vasoconstriction, anxiety, panic disorder, depression, bipolar disorder, autism, sleep disorders, jet lag, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cognitive dysfunction, hypertension, bulimia, anorexia, obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive supranuclear palsy, chemical dependences and addictions; dependences on, or addictions to, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, barbiturates, opioids or cocaine; headache, stroke, traumatic brain injury (TBI), obsessive-compulsive disorder (OCD), psychosis, Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, dyslexia, schizophrenia, multi-infarct dementia, age related cognitive decline, epilepsy, petit mal absence epilepsy, senile dementia of the Alzheimer's type (AD), Parkinson's disease (PD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Tourette's Syndrome in a subject in need of such treatment, comprising administering to the subject an amount of either the controlled release dosage form or the immediate-release dosage form of 1 that is effective in treating such disorder or condition. The invention specifically provides such a method, wherein the CR or IR dosage form comprises either the L-tartrate or citrate salt of 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene.

The present invention also provides for pharmaceutical compositions to achieve these administration rates. In particular, the present invention relates to dosage forms of 1 which comprise such means of administration as hydrophilic matrices, hydrophobic matrices, osmotic systems, multiparticulates, permeable-coating controlled dosage forms, suppositories, buccal systems, transdermal systems and implantable systems. Among the osmotic systems, a particularly preferred dosage form is an asymmetric membrane technology system (as described in U.S. Patent Nos. 5,612,069 and 5,698,220, the contents of which are incorporated herein by reference).

The present invention also provides for methods of administration which result in the reduction in nausea as an adverse effect when compound 1 is dosed to patients by beginning a course of treatment with the CR dosage form, followed by a course of treatment with an IR dosage form.

As used herein, an "immediate-release" (IR) dosage form refers to a dosage form which when taken orally substantially provides the drug in a form available to be absorbed within about one hour.

-8-

A "matrix" system refers to a particular CR dosage form where the drug is admixed with excipients, often in compressed or extruded form, such that the release of the drug from the dosage form is controlled by a combination of erosion and diffusion. Erosional control of drug delivery involves the slow removal of the matrix material by the GI fluids to gradually expose and release the drug from the matrix. Diffusional control of drug delivery involves diffusion of soluble drug through the network of matrix excipients in a controlled fashion. In practice, many matrix dosage forms involve some degree of combination of the two mechanisms.

10 A "hydrophilic matrix" is a matrix CR dosage form where water-soluble or water-swallowable polymers form a network containing the drug. The rate that drug diffuses to the surface of the dosage form and the rate that the matrix falls apart control the rate that drug is made available to the GI system.

15 A "hydrophobic matrix" is a matrix CR dosage form where water-insoluble or only partially water-soluble materials slow the rate that a drug is exposed to the fluid environment of the GI system, thereby controlling the rate drug is available for absorption.

A "permeable coating" CR system refers to various coatings on tablets or particulates that act as barriers to drug leaving a tablet or to water reaching the drug. These coatings include enteric coatings which become permeable as the pH increases when a dosage form exits the stomach. Examples of such coatings include Eudragits™ sold by Rohm GmbH Pharma Polymers (Darmstadt, Germany) and cellulose acetate hydrogen phthalate (CAP) sold by Eastman Chemical (Kingsport, TN). One group of such coated CR systems includes osmotic systems. Such CR dosage forms involve a semi-permeable membrane surrounding a drug core containing sufficient osmotic pressure to drive water across the membrane in the GI system. The osmotic pressure can then force drug out of the core through preformed or *in situ* produced holes or pores in the coating. Such systems often involve the addition of agents (osmogens) designed to increase the osmotic pressure in the core. A review describing such systems is found in G. Santus and R. W. Baker, *J. Control. Rel.*, 1995, 35, 1-21.

30 "Asymmetric membrane technology," AMT, describes a particular osmotic CR system where the coating is made porous by a phase separation process during the coating operation as described in U.S. Patent Nos 5,612,059 and 5,898,220, the contents of which are hereby incorporated herein by reference.

35 "Transdermal delivery systems" are drug delivery devices designed to provide systemic drug to a patient through the skin. Such systems commonly involve a layer of material containing drug on a backing with an adhesive to attach the material to the subject's skin.

25

-9-

"Buccal delivery systems" are dosage forms which provide a method for drug absorption through the buccal (inner cheek) tissue.

A "depot" is a controlled-release drug dosage form where a drug and appropriate excipients are injected either sub-cutaneously or intramuscularly and form a mass (matrix) which slowly provides drug to the systemic circulation.

The drug, 1, for the purposes of the present invention refers to the parent drug and all pharmaceutically acceptable salts and prodrugs, thereof.

The term "mgA" refers to the number of milligrams of active drug based on the free base form of the drug.

10 The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the substance or composition must be compatible chemically, physically, and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

15 The term "active ingredient" refers to a therapeutically active compound, as well as any prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, and solvates of the compound and the prodrugs.

The term "appropriate period of time" or "suitable period of time" refers to the period of time necessary to achieve a desired effect or result. For example, a mixture may be blended until a potency distribution is reached that is within an acceptable qualitative range for a given application or use of the blended mixture.

20 As used herein, the term "unit dose" or "unit dosage" refers to a physically discrete unit that contains a predetermined quantity of active ingredient calculated to produce a desired therapeutic effect. The unit dose or unit dosage may be in the form of a tablet, capsule, sachet, etc. referred to herein as a "unit dosage form."

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

25 Procedures for making compound 1 are described in U.S. Patent No. 6,410,560, the contents of which are hereby incorporated herein by reference, and the resolution of racemic mixtures thereof is described in WO01/62736. In accordance with the present invention, the CR pharmaceutical compositions of 1 can be desirably administered in doses ranging from about 0.1 mgA up to about 6 mgA per day, more preferably from about 0.5 to 4 mgA/day, and most
30 preferably from about 1 to 4 mgA per day in single or divided doses, although variations will necessarily occur depending upon the weight and condition of the subject being treated. Depending on individual responses, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects.

35 Although any pharmaceutically acceptable form of 1 may be used in connection with the present invention, it is preferable to use a salt form of the drug. A particularly preferred salt form of the drug is the L-tartrate salt.

To control nausea using a CR dosage form of 1, the release rate of the drug must be such that the drug is metered into the GI system in a form available for drug absorption at a rate significantly slower than that for the IR dosage form. Using divided IR dosages in a clinical trial, it was found that if the drug is released at a rate corresponding to about 12 mgA/hr (for a total dose of 3 mgA), the incidence of nausea reports exceeded 50% of the subjects tested. In contrast, at a dosing rate corresponding to about 8 mgA/hr (for a total dose of 2 mgA) the incidence level for nausea dropped to about 13%. This therefore determines an upper limit of 8 mgA/hr for the rate of drug administration needed for a CR dosage form to reduce nausea. In view of the present invention, it is anticipated that even greater improvement in nausea reduction will result by use of slower release rates. Oral CR dosage forms can generally be expected to undergo not more than about 18 hours of drug absorption, depending on the motility of the dosage form for the individual. Based on the blood levels of the drug needed for efficacy, it is anticipated that the total dose required for the drug is about 0.5 mgA to 6 mgA per day. Based on this, the lower limit on the rate of drug administration is approximately 0.03 mgA/hr. Although these extremes would certainly provide for the benefits described in the present invention, the inventors have found that to achieve the desired therapeutic blood levels while maintaining the nausea reduction, the drug is administered at a rate of between about 0.06 and 3 mgA/hr, and more preferably between 0.1 and 1 mgA/hr.

A number of means have been found to produce such a CR system to achieve the desired rate of drug administration. One such means is a matrix. In particular, a matrix tablet or matrix multiparticulates of 1 can be prepared in accordance with this invention. In the case of multiparticulates, the final presentation of the dosage form can be made by adding the particulates to a capsule or providing a sachet or other such presentation. These matrix dosage forms can be formed using traditional techniques such as by compression with a tablet press or by such processes as extrusion or melt congealing. Two types of matrix dosage forms are appropriate for 1: hydrophilic and hydrophobic. A hydrophilic matrix formulation generally consists of mixtures of high and low molecular weight water-soluble polymers. In particular, these matrix materials consist of combinations of different molecular weights of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyethyleneoxide (PEO), hydroxypropylcellulose (HPC), polyacrylates, alginate, xanthan gum and other such polymers. Particularly preferred polymers include HPMC and PEO. A particularly preferred formulation consists of a mixture of HPMC marketed under the tradename K4M MethocelTM (available from Dow Corp., Midland, MI) and calcium phosphate dibasic marketed under the tradename D-tabTM (available from Rhodia Inc., Cranbury, NJ). Hydrophobic matrix formulations of 1 can be prepared by using hydrophobic materials to slow the rate that water comes in contact with 1, respectively. Particularly preferred hydrophobic materials include carnauba wax, glyceryl behenate and stearic acid. It will, however,

27

-11-

be appreciated by those versed in the art that other similar waxy materials will function in an equivalent fashion.

Osmotic dosage forms can also provide the desired release rate for 1. Examples of such dosage forms are described in G. Santus and R. W. Baker, *J. Control. Rel.*, 1995, 35, 1-21, incorporated herein by reference. A particularly preferred osmotic dosage form for 1 is in the form of an AMT system, as described for example in U.S. Patent Nos. 5,812,059 and 5,898,220. (See, also, S.M. Herbig, *J. Control. Rel.*, 1995, 35, 127-136) Such systems provide for good control of the drug release throughout the GI system. The inventors have found that preferred formulations consist of cores made from the L-tartrate salt of the drug, mannitol, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate and magnesium stearate. These cores can be prepared by direct compression, wet granulation (with a high or low shear wet granulator or fluid bed granulator), extrusion granulation, roto granulation or roller compaction. Roller compaction is especially preferred due to its ability to prevent drug segregation, while maintaining drug stability (in contrast to aqueous wet granulations which can lead to drug hydrate formation). The tablets can be prepared on standard tablet presses (rotary). The tablet cores are then coated using a pan coater. The coating favorably consists of a mixture of cellulose acetate (CA) and polyethylene glycol (PEG) coated from acetone and water. The ratio of components is selected such that the CA/PEG combination produce a porous, semipermeable coating which administers the drug through the pores in the GI tract at the desired rate. Most preferably, the ratio of CA to PE is chosen such that the PEG is in a single phase with the CA since phase-separated PEG was found to lead to drug degradation at elevated temperatures in the final dosage form. Phase compatibility for the purpose of this invention can be determined using a standard differential scanning calorimeter on the desired CA to PEG blend. The absence of a PEG melt transition between 30°C and 50°C is an indication of a single phase, and therefore, an indication that such a ratio will form a preferred film. It is therefore most preferred that the CA/PEG ratio remain above about 4.

Non-oral CR systems can also provide nausea reduction while maintaining efficacy upon administration of 1. These systems include suppositories, transdermal systems, buccal systems, depots and implantable devices. In order to function to reduce nausea, these devices must provide controlled-release behavior as described previously. A particularly preferred non-oral dosage form is a transdermal dosage form.

With all the CR dosage forms, the drug is preferably delivered at a rate of between about 0.06 and 3 mgA/hr, and more preferably between 0.1 and 1 mgA/hr. Suitability for the present invention can be determined either by *in vivo* or *in vitro* testing. In particular, it is preferred that the average initial C_{max} be reduced to achieve a value of 10 to 80% of that achieved with an average initial IR bolus administration; more preferred is between 30 and 70%. For T_{max} , an increase in the average initial T_{max} for a CR dosage form compared to an average initial IR

-12-

bolus is preferred to be at least 50%. Preferred dosage forms for the present invention provide 50% w/w of the total dose into solution between about 1 and 15 hours; more preferably between 2 and 10 hours.

CR systems for the present invention can involve a delay or lag period between when the dose is administered and when drug is available for absorption. Such delays can be temporal or related to the position in the gastrointestinal tract. These systems will be effective for the purposes of the present invention as long as once they begin providing drug for absorption, the rate falls within the limits described above. A particularly preferred delayed release system is an enteric-coated tablet or multiparticulate. Preferred enteric systems can be prepared by coating tablets or multiparticulates with such materials as cellulose acetate phthalate or enteric polyacrylics such as those marketed under the Eudragit brand name (available from Rohm Pharmaceuticals).

Formulations useful for the present invention can be prepared using a wide range of materials and processes known in the art. The inventors have found, however, that the presence of reducing carbohydrates is detrimental to the drug stability on storage. In particular, CR formulations with less than 20 % w/w of reducing carbohydrates are preferred; still more preferred are CR formulations with less than 10% w/w reducing carbohydrates; and most preferred are CR formulations with less than 5% w/w reducing carbohydrates. A particular reducing sugar that is preferably avoided is lactose.

For preparation of the controlled release and immediate release dosage forms, the active ingredient may be used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate. The active ingredient may be used *per se* or in the form of its pharmaceutically acceptable salt, solvate and/or hydrate. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to non-toxic acid addition salts derived from inorganic and organic acids. Suitable salt derivatives include halides, thiocyanates, sulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, arylsulfonates, alkylsulfates, phosphonates, monohydrogen-phosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphonates, alkanates, cycloalkylalkanates, arylalkonates, adipates, alginates, aspartates, benzoates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, lactates, maleates, nicotines, oxalates, palmitates, pectinates, picrates, phalates, succinates, tartrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, digluconates, trifluoroacetates, and the like.

The final pharmaceutical composition is processed into a unit dosage form (e.g., tablet, capsule or sachet) and then packaged for distribution. The processing step will vary depending upon the particular unit dosage form. For example, a tablet is generally compressed under pressure into a desired shape and a capsule or sachet employs a simple fill operation. Those skilled in the art are well aware of the procedures used for manufacturing the various unit dosage forms.

29

-13-

The active blend of an immediate release dosage form generally includes one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers or diluents. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which the active ingredient is being applied. In general, an immediate release tablet formulation includes materials such as diluents, binders, lubricants, glidants, disintegrants and mixtures thereof. Although many such excipients are known to those skilled in the art, the inventors have found that only a sub-set of those provide for the most stable formulations. In particular, the inventors have found that preferred formulations contain less than about 20% w/w reducing carbohydrates. Reducing carbohydrates are sugars and their derivatives that contain a free aldehyde or ketone group capable of acting as a reducing agent through the donation of electrons. Examples of reducing carbohydrates include monosaccharides and disaccharides and more specifically include lactose, glucose, fructose, maltose and other similar sugars. The inventors have further found that formulations containing dicalcium phosphate are particularly stable. More specifically, stable formulations are produced with more than about 20% w/w dicalcium phosphate. Other acceptable excipients include starch, mannitol, kaolin, calcium sulfate, inorganic salts (e.g., sodium chloride), powdered cellulose derivatives, tribasic calcium phosphate, calcium sulfate, magnesium carbonate, magnesium oxide, poloxamers such as polyethylene oxide and hydroxypropyl methylcellulose. To ensure content uniformity of the blend, a volume mean diameter drug substance particle size of less than or equal to about 30 microns is preferably utilized. Preferred diluents are microcrystalline cellulose (e.g., Avicel® PH200, PH102 or PH101 available from FMC Pharmaceutical, Philadelphia, PA) and calcium phosphate dibasic, or dicalcium phosphate, (e.g. A-Tab® available from Rhodia, Chicago Heights, IL). The mean particle size for the microcrystalline cellulose generally ranges from about 90 µm to about 200 µm. Suitable grades of dicalcium phosphate include anhydrous (about 135 to 180 µm mean, available from PenWest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY or Rhodia, Cranbury, NJ), and dihydrate (about 180 µm, available from PenWest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY or Rhodia, Cranbury, NJ). Generally, the microcrystalline cellulose is present in an amount from about 10 wt% to about 70 wt% and the dicalcium phosphate is present in an amount from about 10 wt% to about 50 wt%, more preferably, microcrystalline cellulose is present in an amount of about 30-70 wt% and the dicalcium phosphate is present in an amount of about 20-40 wt%.

If desired, a binder may be added. Suitable binders include substances such as celluloses (e.g., cellulose, methylcellulose, ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose and hydroxymethylcellulose), polypropylpyrrolidone, polyvinylpyrrolidone, gelatin, gum arabic, polyethylene glycol, starch, natural and synthetic gums (e.g., acacia, alginates, and gum arabic) and waxes.

A lubricant is typically used in a tablet formulation to prevent the tablet and punches

30

-14-

from sticking in the die. Suitable lubricants include calcium stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, hydrogenated vegetable oil, light mineral oil, magnesium stearate, mineral oil, polyethylene glycol, sodium benzoate, sodium lauryl sulfate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc and zinc stearate. A preferred lubricant is magnesium stearate.

- 5 The magnesium stearate is generally present in an amount from about 0.25 wt% to about 4.0% wt%.

Disintegrants may also be added to the composition to break up the dosage form and release the compound. Suitable disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, polacrifin potassium, starch, pregelatinized starch and sodium alginate. Of these, croscarmellose sodium and sodium starch glycolate are preferred, with croscarmellose sodium being most preferred. The croscarmellose sodium is generally present in an amount from about 0.5 wt% to about 6.0 wt%. The amount of disintegrant included in the dosage form will depend on several factors, including the properties of the dispersion, the properties of the poroigen (discussed below), and the properties of the disintegrant selected. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 15 wt%, preferably from 1 wt% to 10 wt% of the dosage form.

Examples of glidants include silicon dioxide, talc and cornstarch.

- 20 A film coating on the immediate release dosage form can provide ease of swallowing, reduction in unpleasant taste or odor during administration, improved photostability through use of an opacifier, improved elegance, reduced friction during high-speed packaging, or as a barrier between incompatible substances (G. Cole, J. Hogan, and M. Aulton, Pharmaceutical Coating Technology, Taylor and Francis Ltd, Ch 1, 1995). When used, the inventors have found that coatings containing a majority of cellulosic polymers provide superior chemical stability for the drug. Cellulosics are polymers derived from cellulose. Examples of polymers include cellulosics such as hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylcellulose, and sodium carboxymethylcellulose. A preferred polymer is hydroxypropyl methylcellulose. Coatings of the present invention comprise a polymer, an opacifier, a plasticizer a pharmaceutically acceptable diluent/filler and optionally a colorant. An opacifier is an excipient that help decrease the transmission of light through the coating to the core of the tablet. Examples of opacifiers include titanium dioxide and talc. A preferred opacifier is titanium dioxide. A plasticizer is a material which lower the glass transition temperature of the polymer thereby typically improving physical properties. Examples of plasticizers include polyhydric alcohols such as glycerol and polyethylene glycols and acetate esters such as glyceryl triacetate (triacetin) and triethyl citrate. Optionally, the compositions of the present invention may

32

-15-

include a colorant. Such colorants are available from a number of commercial vendors and are well known to those skilled in the art. Particularly preferred coating formulations comprise HPMC, triacetin and titanium dioxide or HPMC, PEG and titanium dioxide.

To achieve a uniform distribution of drug in a blend prior to tablet or capsule production, two methods have been invented. In the first method, a geometric dilution process is used. In this process, a pre-blend of the drug and a portion of the excipients is prepared and subsequently further diluted with the remaining excipients in 2-5 additional steps. In the first dilution step, drug is mixed with 10-30 wt% of the excipient(s). In the second dilution, the first pre-blend is further diluted with 10-40 wt% excipient(s). In the third to fifth dilutions, the second dilution blend is further diluted with 10-75 wt% excipient(s) to form the final blend. A preferred dilution scheme involves first diluting the drug with the dicalcium phosphate in two increments, then combining with a blend of the remaining excipients.

The second process for achieving uniform drug distribution involves blending the formulation with a particular level of shear. The inventors have found unexpectedly that shear that is too high or low results in poor uniformity or total potency. The inventors have found that the desirable shear is achieved using either a bin blender or a high shear blender operated at low shear conditions (less than 200 rpm). The typical blending time for the blending in the bin blender is from about 20 minutes to about 30 minutes. Although blending times greater than 30 minutes can be used, care should be taken not to demix the blend. After the initial blending step, the active blend may be sieved using a conical mill (Comil 197, Quadro Engineering, Inc., Waterloo, Ontario, Canada) fitted with a 0.8 mm screen. The lubricant is then added to the active blend and blended for about 3 minutes in the twin shell "V" or bin blender prior to dry granulating.

The processes described above provide efficient mixing and a more uniform distribution of the active ingredient without significant degradation of the active ingredient; however, the loss of active ingredient due to segregation or adherence of the compound to the metal surfaces of the equipment (e.g., screens and vessel surfaces) presented an additional challenge especially for low dosage formulations (e.g., less than 4 mg per unit dose). The inventors have found a third way of attaining acceptable blend potency involves the use of an abrasive excipient, such as dicalcium phosphate. More specifically, preferred formulations contain 10-50wt% dicalcium phosphate.

The pharmaceutical composition can be used to produce unit dosage forms containing about 0.1 mg to about 10.0 mg active ingredient per unit dosage, preferably, about 0.2 mg to about 5.0 mg active ingredient per unit dosage. The tablet size (i.e., unit dosage form) is typically between about 100 mg and 600 mg.

The tablets are generally prepared by compression in a rotary press. However, the particular method used for tablet formation is non-limiting and is well known to those skilled in

32

the art. After formation of the tablets, the tablets are often coated with one or more coatings. The tablet may be coated with a coating to mask flavor, to act as a sealant and/or to act as a receptor for printing a logo or trademark on the tablet surface. Alternatively, the tablet may be coated with a film-forming protecting agent(s) to modify the dissolution properties of the tablet. For example, the tablet may be coated with a film-forming coating that resists dissolution for a predictable period of time thus resulting in a delayed or prolonged release of the active ingredient. Suitable film-forming protecting agents include celluloses (e.g., hydroxypropyl-methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, methylcellulose), polyvinyl pyrrolidone, and ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymers. The coating formulations may also include additives such as plasticizers (e.g., polyethylene glycol or triacetin), preservatives, sweeteners, flavoring agents, coloring agents and other known additives to provide an elegant presentation of the drug. A preferred coating formulation contains 40-70 wt% cellulosic polymer(s). Preferably, the aqueous coating of the immediate release dosage form of the present invention comprises Opadry® (YS-1-18202-A) and Opadry Clear® (YS-2-19114-A) manufactured by Colorcon, West Point, Pennsylvania. Opadry®, useful as an opacifying coat, contains hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide, and polyethylene glycol or triacetin. Opadry Clear®, useful as a polish coat, contains hydroxypropyl methylcellulose and triacetin.

The inventors have found that preferred formulations consist of cores made from the L-tartrate salt of the drug, mannitol, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate and magnesium stearate. More preferred formulations consist of cores made from the L-tartrate salt of the drug, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate and magnesium stearate. Even more preferred formulations consist of cores made from the L-tartrate salt of the drug, microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate, croscarmellose sodium, silicon dioxide and magnesium stearate. These cores can be prepared by direct compression, wet granulation (with a high or low shear wet granulator or fluid bed granulator), extrusion granulation, rologranulation or roller compaction. Roller compaction is especially preferred due to its ability to prevent drug segregation, while maintaining drug stability (in contrast to aqueous wet granulations which can lead to drug hydrate formation). The tablets can be prepared on standard tablet presses (rotary). The tablet cores are then coated using a pan coater. The preferred coating consists of a mixture of hydroxypropyl methyl-cellulose, titanium dioxide, polyethylene glycol or triacetin, and optionally a colorant.

Alternatively, the active pharmaceutical blend may be filled into hard shell capsules, also referred to as the dry-filled capsule (DFC). The capsule formulation and manufacturing process is similar to the reported tablet core formulation and manufacturing process. A hard shell capsule could consist of gelatin and water or hydroxypropyl methylcellulose, water and a gelling agent (gelatin gum or carageenan).

33

-17-

The pharmaceutical composition (or formulation) may be packaged in a variety of ways. Generally, an article for distribution includes a container that contains the pharmaceutical composition in an appropriate form. Suitable containers are well known to those skilled in the art and include materials such as bottles (plastic and glass), sachets, foil blister packs, and the like. The container may also include a tamper proof assemblage to prevent indiscreet access to the contents of the package. In addition, the container typically has deposited thereon a label that describes the contents of the container and any appropriate warnings or instructions.

The pharmaceutical compositions containing compound 1 described herein are useful in the treatment or prevention of *inter alia* inflammatory bowel disease (including but not limited to ulcerative colitis, pyoderma gangrenosum and Crohn's disease), irritable bowel syndrome, spastic dystonia, chronic pain, acute pain, celiac sprue, pouchitis, vasoconstriction, anxiety, panic disorder, depression, bipolar disorder, autism, sleep disorders, jet lag, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cognitive dysfunction, hypertension, bulimia, anorexia, obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive supranuclear palsy, chemical dependences and addictions (e.g., dependences on, or addictions to nicotine (and/or tobacco products), alcohol, benzodiazepines, barbiturates, opioids or cocaine), headache, migraine, stroke, traumatic brain injury (TBI), obsessive-compulsive disorder (OCD), psychosis, Huntington's chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, dyslexia, schizophrenia, multi-infarct dementia, age-related cognitive decline, epilepsy, including petit mal absence epilepsy, senile dementia of the Alzheimer's type (AD), Parkinson's disease (PD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Tourette's Syndrome.

Accordingly, the pharmaceutical formulations containing compound 1 and processes described herein may be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described above.

A therapeutically effective amount of the manufactured medicament may be administered to a human in need of such treatment or prevention. As used herein, the term "therapeutically effective amount" refers to an amount of active ingredient which is capable of inhibiting or preventing the various pathological conditions or symptoms thereof and sequelae, referred to above. The terms "inhibit" or "inhibiting" refers to prohibiting, treating, alleviating, ameliorating, halting, restraining, slowing or reversing the progression, or reducing the severity of a pathological condition or symptom related to or resultant from the respective condition being treated. As such, the pharmaceutical formulations may be used for both medical therapeutic (acute or chronic) and/or prophylactic (prevention) administration as appropriate. The dose, frequency and duration will vary depending on such factors as the nature and severity of the condition being treated, the age and general health of the host and the tolerance of the host to the active ingredient. The pharmaceutical composition or

-18-

medicament may be given in a single daily dose, in multiple doses during the day or even in a weekly dose. The regimen may last from about 2-3 days to several weeks or longer. Typically, the composition is administered to a human patient once or twice a day with a unit dosage of about 0.25 mg to about 10.0 mg, but the above dosage may be properly varied depending on the age, body weight and medical condition of the patient and the type of administration.

The following examples are provided for illustrative purposes and should not be construed to limit the scope of the present invention.

The following list of materials used in the Examples may be prepared or acquired from the corresponding source:

Compound 1 (L-tartrate salt) may be prepared by the methods described in patent applications WO9835131A1 or WO0162736A1, incorporated herein by reference.

Microcrystalline cellulose (Avicel™ PH200) available from FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA).

Mannitol (granular 2080) available from SPI Polyols, Inc. (New Castle, DE).

Dicalcium phosphate, anhydrous, (A-tab™) available from Rhodia Inc. (Chicago Heights, IL).

Croscarmellose Sodium (Ac-Di-Sol™) available from FMC BioPolymer (Philadelphia, PA).

Sodium Starch Glycolate (Explotab™) available from Penwest (Patterson, NJ).

Silicon dioxide, colloidal (Cab-O-Sil™) available from Cabot Corporation (Boston, MA).

Silicified Microcrystalline Cellulose (ProSolv™) available from Penwest (Patterson, NJ).

Hydroxypropyl cellulose (Klucel™) available from Hercules, Inc. (Hopewell, VA).

Lactose, anhydrous available from Quest International (Norwich, NY).

Magnesium stearate, animal or vegetable source, available from Mallinckrodt (St. Louis, MO).

Film coatings, Opadry™ available from (Colorcon, West Point, PA).

Cellulose acetate (398-10 NF) available from Eastman Chemicals (Kingsport, TN).

Polyethyleneglycol (PEG3350) available from Union Carbide Corp. (subsidiary of Dow Chemical Co., Midland, MI).

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, K4M, methocel™) available from Dow Chemical Co., Midland, MI.

EXAMPLE 1

Preparation of an AMT CR Dosage Form for the L-Tartrate Salt of 1

A 3 kg batch of tableting granulation was prepared as follows: 450 g of

35

-18-

microcrystalline cellulose and 1602 g of calcium phosphate dibasic were mixed in an 8-quart V-blender 10 min. Half the blend was discharged into a polyethylene bag, leaving half the blend remaining in the blender. To a 1250-cc glass bottle were added 450 g of mannitol and 10.3 g of the drug. The mixture was blended using a Turbula™ blender (available from Gein Mills Inc., Clifton, NJ). This material was added to the V-blender containing the above listed materials. An additional 450 g of mannitol were added to the bottle followed by 5 minutes of Turbula blending to rinse any drug from the bottle. This material was also added to the V-blender, and the mixture was blended for 20 minutes. The material that had been discharged to the polyethylene bag was then added to the V-blender and the mixture was blended for an additional 20 min. A 22.5 g aliquot of magnesium stearate was then added to the V-blender and the mixture was blended for 5 min. The mixture was roller compacted using a TF-Mini roller compactor (available from Vector Corp., Marion, IA) with DSP rollers, using a roll pressure of 30 kg/cm², a roll speed of 4.0 rpm and an auger speed of 15.6 rpm. The ribbons formed were milled using an M5A mill (available from Fitzpatrick Corp., Elmhurst, IL) with an 18 mesh Conidur rasping screen at 300 rpm. The powder was then placed back in the V-blender, and another 15 g of magnesium stearate were added, followed by an additional 5 min. of blending.

The granulation was tableted using a Killian T100 (available from Killian & Co. Inc., Horsham, PA) tablet press using 9/32" (11 mm) SRC tooling to give tablets of 250 mg/tablet (0.5 mgA). The precompression force used was 2.6 kN, the main compression force was 8 kN, running at 74 rpm with a feed paddle speed of 20 rpm. The resulting tablets showed hardnesses of 7-9 kp, with no measurable friability.

The tablets were coated by first preparing a coating solution consisting of 538 g of cellulose acetate and 134.5 g of PEG in 4506 g of acetone and 1547 g of water. Coatings were carried out using an HCT-30EX Hicoater (available from Vector Corp., Marion, IA). A spray rate of 20.0 g/min was maintained with an outlet temperature of 28°C until the target coating weight of 27.5% gain was achieved. The tablets were then tray dried in an oven at 40°C for 24 hrs.

Tablets showed pH independent dissolution behavior in vitro using USP type II dissolution (37°C, paddles at 50 rpm, analysis by HPLC potency assay). The percent of drug dissolved as a function of time in the dissolution medium were as follows: 2 hrs, 1%; 5 hrs, 8%; 8 hrs, 36%; 10 hrs, 52%; 12 hrs, 65%; 16 hrs, 81%; 24 hrs, 95%. Thus the system delivers 0.03 mg/hr after a 5 hour lag.

EXAMPLE 2

Clinical Trial Results for Nausea using AMT from Example 1

In use of 1 in a clinical single dose study of the IR dosage form with fasting non-smokers, nausea was reported for 50% of subjects (2/4) at a dose of 1 mgA and 75% of

-20-

subjects (3/4) at a dose of 3 mgA. With multidose studies, 1 mgA per day was well tolerated; however, persistent nausea was sufficiently bad (7/12 subjects) with 2 mgA/day that this study arm was discontinued. In a single dose test of fed, healthy smokers, nausea or related complaints were reported in 2 of 16 subjects given the maximum dose of 2 mgA for the IR. In contrast, a dose of 3 mgA and 4 mgA for the above AMT dosage form resulted in a similar levels of nausea as seen with a lower dose of the IR dosage form (2/16 for each case). In multidose studies, the levels of nausea for 3 mgA AMT tablets were comparable to 1 mgA IR tablets given twice a day, and significantly superior to 2 mgA IR tablets given once daily.

EXAMPLE 3

10 Preparation of Preferred AMT CR Dosage Form for the L-Tartrate Salt of 1

A 7 kg batch of tableting granulation was prepared as follows: 1050 g of microcrystalline cellulose and 3340 g of calcium phosphate dibasic were mixed in an 18-quart V-blender for 20 min. To an 8-quart V-blender were added 2450 g of mannitol and 71.8 g of the drug. The mixture was mixed for 30 min. This material was added to the 18-quart V-blender (with the blend from the first blending process) and the mixture was blended for 30 mins (blend can be used to rinse blender to assure complete transfers). A 52.5 g aliquot of magnesium stearate was then added to the V-blender and the mixture was blended for 5 min. The mixture was roller compacted using a TF-Mini roller compactor with DSP rollers, using a roll pressure of 30 kg/cm², a roll speed of 4.0 rpm and an auger speed of 15 rpm resulting in ribbons with 0.08 to 0.08" thickness. The ribbons were milled using an M5A mill (available from Fitzpatrick Corp., Elmhurst, IL) with an 18 mesh Condur rasping screen at 300 rpm. The powder was then placed back in the V-blender, and another 35 g of magnesium stearate were added, followed by an additional 5 min. of blending.

The granulation was tableted using a Killian T100 tablet press using 9/32" (11 mm) SRC tooling to give tablets of 250 mg/tablet (1.5 mgA). The precompression force used was 1.2 kN, the main compression force was 8 kN, running at 74 rpm with a feed paddle speed of 20 rpm. The resulting tablets showed hardnesses of 5-8 kp, with no measurable friability.

The tablets were coated by first preparing a coating solution consisting of 4095 g of cellulose acetate and 405 g of PEG in 30.6 kg of acetone and 9.9 kg of water. Coatings on 40,000 to 48,000 tablets per batch were carried out using an HCT-80 Hicoater (available from Vector Corp., Marion, IA). A spray rate of 180 g/min was maintained with an outlet temperature of 27°C until the target coating weight of 13% gain was achieved. The tablets were then tray dried in an oven at 40°C for 16 hrs.

Tablets showed pH independent dissolution behavior *in vitro* using USP type II dissolution (37°C, paddles at 50 rpm, analysis by HPLC potency assay). The percent of drug dissolved as a function of time in the dissolution medium were as follows: 2 hrs, 5%; 5 hrs, 30%; 7 hrs, 50%; 10 hrs, 70%; 12 hrs, 80%; 24 hrs, 97%. Thus the system delivers 0.1 mg/hr

37

-21-

after a 2 hour lag.

EXAMPLE 4

Preparation of a Hydrophilic Matrix CR Dosage Form for the L-Tartrate Salt of 1

HPMC K4M (45.000 g) and 50.575 g of calcium phosphate dibasic were Turbula
5 blended in a bottle for 10 min. Approximately 10 g of this blend were combined with 3.425 g
of the L-tartrate salt of 1 and Turbula blended for 10 min. Remaining powder from the first mix
was then added to drug containing blend and the combination was Turbula blended for 20
min. Magnesium stearate (1.000 g) was then added and the combination was blended for an
additional 3 min. Tablets were prepared using a Manesty™ F-Press (single-punch tablet
10 machine available from Manesty Corporation, Liverpool, UK) using 1/4" SRC tooling. The
average tablet weight was 102 mg/tablet corresponding to 0.5 mgA and the tablet hardness
was 5-7 kp. *In vitro* dissolution experiments were carried out using simulated intestinal fluid
(pH 6.8) at 37°C using cages with sinkers on the tablets and paddles rotating at 50 rpm. The
amount of drug dissolved over time was measured using an HPLC potency assay as follows:
15 2 hours, 50%; 4 hours, 85%; 8 hours, 94%; 16 hours, 97%. Thus the system delivered 0.10
mg/hour.

EXAMPLE 5

Preparation of a Hydrophobic Matrix CR Dosage Form for the L-Tartrate Salt of 1

A mixture of 0.86 g of 1 and 42.25 g of mannitol were passed through a #30 screen
20 then Turbula blended for 2 min. Carnauba wax (6.04 g) and stearic acid (0.61 g) were added
to a beaker and melted using a water bath at 90°C. While mbing, mannitol and drug blend
were added to the melted wax and stearic acid mixture. The warm material was then
screened through a #20 mesh screen, and then allowed to cool overnight. The material was
combined with 0.09 g of silicon dioxide and Turbula blended for 2 min. Magnesium stearate
25 (0.17 g) was added followed by an additional 0.5 min. Turbula blending. Tablets were
prepared using 5/16" SRC tooling using an F-press to give a tablet weight of 200 mg (2 mgA).

EXAMPLE 6

Process selection based on tablet stability and manufacturing performance

This example compares conventional direct compression and wet granulation
30 processes to dry granulation as the preferred method of processing. The dry granulation
processing is presented using both a binary and ternary diluent formulation.

Dry Granulation:

The following ingredients were added to a bin blender, with drug layered in between
excipients:

38

-22-

Ingredient	Diluent System	
	Binary	Ternary
1-L-tartrate	0.87 %	0.57 %
Mannitol	0 %	26.02 %
Microcrystalline cellulose (PH200)	62.55 %	33.33 %
Dibasic calcium phosphate	33.33 %	33.33 %
Croscarmellose sodium	2.00 %	5.00 %
Silicon dioxide (colloidal)	0.50 %	0.50 %
Magnesium stearate	0.25 %	0.75 %
Magnesium stearate	0.50 %	0.50 %

The mixture was blended for 30 minutes. Magnesium stearate was added to the mixture and then blended for 3 minutes. The lubricated blend was roller compacted into ribbons using a roll pressure of 30 kg/cm², a roll speed of 4 rpm and an auger speed of 15 rpm (using a TF-Mini Roller Compactor (available from Vector Corp., Marion, IA). The ribbons were milled through a 20 mesh screen (Vector Rotary Granulator) to produce the granulation. The granulation was blended for 10 minutes. The second portion of magnesium stearate was added to the granulation and blended for 3 minutes. The final blend was compressed into 200 mg tablets using a Killian T100 tablet press (Killian & Co., Inc., Horsham, PA) fitted with 5/16 inch standard round concave punches.

Direct Compression (Comparative Process)

A binary diluent formulation (i.e. microcrystalline cellulose and dicalcium phosphate) was prepared with the levels listed below:

1-L-tartrate	8.68 g
Microcrystalline cellulose	621.27 g
Dibasic calcium phosphate	333.30 g
Croscarmellose sodium	20.00 g
Silicon dioxide (colloidal)	5.00 g

Two different blends were prepared and referred to as the "excipient pre-blend" and the "active pre-blend". The "excipient pre-blend" consisted of microcrystalline cellulose, silicon dioxide, and croscarmellose sodium. These ingredients were added to a V-blender and blended for 20 minutes. The active pre-blend consisted of drug and one-half of the dicalcium phosphate. The active pre-blend ingredients were added to a V-blender and blended for 30 minutes and discharged. One-half of the "excipient pre-blend" was added to a suitably sized blender followed by addition of the entire "active pre-blend" and then blended for 20 minutes. The second part of dicalcium phosphate was added to the empty blender used to mix the "active pre-blend" and mixed for 5 minutes. This and the second half of the

3d

"excipient pre-blend" were added to the blender containing the active. The mixture was blended for 20 minutes. Magnesium stearate (5.00 g) was added to the mixture and then blended for 5 minutes. The final blend was compressed into 200 mg tablets using a Killan T100 tablet press (Killan & Co., Inc., Horsham, PA) fitted with 5/16 inch standard round concave punches.

Wet Granulation (Comparative Formulations and Processes)

The wet granulation processing was evaluated with two different granulating agents, including water and isopropyl alcohol. The formulations prepared for each of the granulating agents are listed below:

Ingredient	Granulating Agent	
		Isopropyl
1-L-tartrate	5.70 g	5.70 g
Mannitol	255.20 g	260.20 g
Silicified microcrystalline cellulose	333.30 g	-
Microcrystalline cellulose (PH200)	-	333.30 g
Dibasic calcium phosphate	333.30 g	333.30 g
Hydroxypropyl cellulose	10.00 g	-
Croscarmellose sodium	50.00 g	50.00 g
Water	533.30 g	-
Isopropyl alcohol	-	533.30 g
Silicon dioxide (colloidal)	5.00 g	5.00 g
Magnesium stearate	7.50 g	12.50 g

The inactive ingredients listed above the granulating agent (water or isopropyl alcohol) in the formulation table were added to a high shear blender and dry mixed for 1 minute at 100 rpm impeller speed. One half of the excipient blend was removed from the bowl, and the total quantity of 1-L-tartrate was added to the blender and covered with the removed blend. This blend was mixed for 1 minute at 100 rpm. While continuing to blend, the granulating agent was added over 1 minute with chopper speed of 1000 rpm and impeller speed of 300 rpm. The wet granulation was mixed an additional 15 seconds following addition of the water or isopropyl alcohol. The wet mass was dried in a 50°C oven to a moisture level within 1% of the initial value prior to granulating. The dried granulation was milled through a conical mill (Comil, Quadro Engineering, Inc., Waterloo, Ontario, Canada) fitted with a 0.050 inch screen and round edge impeller set at 1770 rpm. Colloidal silicon dioxide was added to this granulation and blended in a V-blender for 20 minutes. Magnesium stearate was added to the blender and blended for 5 minutes. The final blend was compressed into 300 mg tablets using a Killan T100 tablet press (Killan & Co., Inc., Horsham, PA) fitted with 11/32 inch standard round concave punches.

The blend uniformity of the direct compression and dry granulation processes is compared below. The batches utilized the same in-going bulk drug substance lot, drug loading (0.868%) and tablet size (200mg). The potency and variability data are summarized

AD

In Table 5-1 below for the direct compression and dry granulation processes. The impact of dry granulating the formulation on blend uniformity is demonstrated by the reduction in blend variability from 8.0% to 1.8% RSD.

Table 6-1

Manufacturing Process	Dry Granulation (binary)	Direct Compression
Percent Drug Load	0.868	0.868
Tablet Size (mg)	200	200
Final Blend Potency (avg)	99.2	99.4
Final Blend Potency (%RSD)	1.8	8

5

The high variability (8% RSD) in the final blend potency prior to directly compressing the tablets was the basis for selecting dry granulation as the preferred process.

10 The wet and dry granulation processes were compared by manufacturing performance, in terms of granulation blend and tablet potencies and variabilities (percent relative standard deviation, or %RSD). These batches utilized the same in-going bulk drug substance lot, drug loading (0.57%) and tablet size (300mg). The potency and variability data are summarized in Table 6-2 below for the three granulation processes evaluated here.

Table 6-2

Manufacturing Process	Dry Granulation (binary)	Wet Granulation with Water	Wet Granulation with IPO
Percent Drug Load	0.57	0.57	0.57
Tablet Size (mg)	300	300	300
Granulation Potency (avg)	91.3	101.3	93.8
Granulation Potency (%RSD)	4.2	4.0	1.8
Tablet Potency (avg)			
Beginning	94.5	99.0	93.7
Middle	95.0	100.8	96.1
End	96.0	99.8	94.8
Tablet (%RSD)			
Beginning	1.2	2.5	2.3
Middle	0.4	0.9	0.4
End	1.2	2.6	1.0

15 Granulation and tablet potency values are closest to the intended 100% for the wet granulation process that used water as the granulating agent. The dry granulation and wet

AS

granulation with isopropyl alcohol processes resulted in similar manufacturing performance results.

Table 6-3 below summarized the stability results for tablets stored at the accelerated conditions for 6 weeks and analyzed by HPLC for the wet and dry granulation processes.

5

Table 6-3

Manufacturing Process	Dry Granulation (ternary)	Wet Granulation with Water	Wet Granulation with IPO
Percent Drug Load	0.57	0.57	0.57
Tablet Size (mg)	300	300	300
Total Percent Impurities After 6 Weeks:			
At 5°C	ND	0.08	0.30
At 25°C/60%RH	ND	NA	NA
At 30°C/60%RH	NA	0.10	0.35
At 40°C/75%RH	0	0.12	0.40
At 50°C/20%RH	NA	0.20	0.35
Drug Form During Processing	Anhydrous	Hydrate	Anhydrous

Wet granulation using water as the granulating agent was found to be physically unstable due to a conversion from the anhydrous to hydrate state for the 1-L-tartrate. The hydrate was subsequently lost during the drying phase to form the anhydrous drug form. These physical stability changes during the wet granulation and drying process with water aided in the selection of the preferred process. Dry granulation and wet granulation with isopropyl alcohol are the preferred modes of processing for 1-L-tartrate tablets. The process that resulted in the lowest total impurity levels was dry granulation, followed by wet granulation with water and then wet granulation with isopropyl alcohol.

Therefore, the most preferred granulating process to make tablets of 1-L-tartrate based on stability, blend uniformity and manufacturing performance is dry granulation.

Example 7

Diluent selection based on tablet stability

The diluents used in making 1-L-tartrate tablets were selected based on the chemical stability and manufacturing performance. Three diluents (dicalcium phosphate, microcrystalline cellulose, and mannitol) were evaluated using the preferred dry granulation processing, and included two (binary) or three (ternary) diluents in the formulation.

Ingredient	Diluents	
	Dical/MCC/Mannitol	MCC/Mannitol
1-L-tartrate	0.57 %	0.57 %
Mannitol	26.02 %	42.68 %
Microcrystalline cellulose (PH200)	33.33 %	50.00 %

112

Ingredient	Diluents	
	Dical/MCC/ Mannitol	MCC/ Mannitol
Dibasic calcium phosphate	33.33 %	0.0 %
Croscarmellose sodium	5.00 %	5.00 %
Silicon dioxide (colloidal)	0.50 %	0.50 %
Magnesium stearate	0.75 %	0.75 %
Magnesium stearate	0.50 %	0.50 %

Table 7-1 below summarizes the stability results for tablets prepared by dry granulation processing with either a ternary or binary (no dicalcium phosphate) formulation, stored for 3 months at accelerated conditions and analyzed by HPLC.

5

Table 7-1

Manufacturing Process	Dry Granulation (ternary)	Dry Granulation (binary MCC/Mannitol – no Dical)
Percent Drug Load	0.57	0.57
Tablet Size (mg)	300	300
Total Percent Impurities After 6 Wks / 3 Mos:		
At 5°C	ND / 0	0 / 0.05
At 25°C/60%RH	ND / 0	NA
At 30°C/60%RH	NA	0.13 / 0.12
At 40°C/75%RH	0 / 0.10	0.28 / 0.34
At 50°C/20%RH	NA	0.23 / 0.68

NA indicates not applicable

ND indicates not detected

The formulation processed by dry granulation that resulted in the lowest total impurity levels utilized dicalcium phosphate. The preferred formulations prepared by dry granulation contain binary or ternary diluents of dicalcium phosphate, microcrystalline cellulose, and mannitol. The most preferred formulations prepared by dry granulation contain dicalcium phosphate as one of the major diluents.

Table 7-2 below summarized the stability results for tablets stored at the accelerated conditions for 6-12 weeks and analyzed by HPLC for the three binary diluent formulations to the ternary diluent formulation using the preferred dry granulation process.

AB

Table 7-2

Binary Diluents	MCC / Dical	Mannitol / Dical	Lactose / Dical	Ternary (Dical/ MCC/Mannitol)
Percent Drug	0.88	0.88	0.88	0.88
Tablet Size (mg)	200	200	200	300
Total Percent Impurities After 6 and 12 Weeks:				
At 5°C/75%RH	0 / 0	0 / 0	0 / NA	0 / 0
At 30°C/60%RH	0.1 / 0.1	0 / 0	0.2 / NA	0.1 / 0.1
At 40°C/75%RH	0.1 / 0.3	0.1 / 0.2	2.8 / NA	0.1 / 0.3
At 50°C/20%RH	0.2 / 0.3	0.1 / 0.2	1.3 / NA	0.2 / 0.3

The lactose/dicalcium phosphate binary diluent formulation was found to be less stable under accelerated temperature/humidity conditions. The microcrystalline cellulose/dicalcium phosphate and mannitol/ dicalcium phosphate binary tablets exhibited similar total impurity levels as the original ternary formulation, as shown in Table 7-2. Therefore, the ternary and MCC/Dical and mannitol/Dical binary systems are preferred embodiments of this invention.

Example 8**10 Diluent selection based on tablet manufacturing performance and content uniformity**

Based on chemical stability alone, the two binary formulations (MCC/Dical and mannitol/Dical) listed in Example 7 are suitable formulations of 1-L-tartate. In order to select the more preferred composition, a manufacturing assessment was performed on a Kilen T-100 press with 3 stations of 5/16 inch SRC tooling. Tablets were compressed at 4, 8, 12, 16, and 20kN force and tested for weight, thickness, hardness, disintegration time and % friability at each condition. Those data are listed below in Table 8-1.

Table 8-1

Lot #	Compression Force (kN)	Weight (mg)	Thickness (in.)	Hardness (kP)	Disintegration Time (min:sec)	Friability (%)
Mannitol / Dical	4.53	199.8	0.150	< 1	00:17	35.48% ^(a)
	7.91	200.7	0.146	1.81	00:21	0.59%
	11.65	200.1	0.141	2.73	00:19	0.34%
	16.32	200.8	0.138	2.71	00:16	1.20% ^(b)
	19.89	201.0	0.136	2.88	00:20	100% ^(c)
MCC / Dical	3.94	201.5	0.156	< 1	00:04	100% ^(c)
	7.89	201.8	0.146	3.05	00:09	0.21%
	11.51	202.0	0.139	4.84	00:12	0.11%
	16.08	202.7	0.136	7.17	00:23	0.14%
	17.58	201.5	0.135	7.91	00:13	0.087%

(a) Two tablets were completely broken apart after testing.

(b) Two tablets capped during testing.

(c) All tablets capped during testing.

AH

-28-

(d) All tablets broke apart during testing.

The mannitol/dicalcium phosphate binary formulation exhibited severe capping issues and could not be tableted to a hardness above 3kP, whereas the target range for this size tooling is 6-9kP. At these hardnesses, the tablets had poor mechanical integrity based on the high % friability (desired less than 0.2%). Alternatively, the MCC/dicalcium phosphate binary tablet produced tablets with hardness and friability values within the target ranges. Therefore, the more preferred binary formulation based on the manufacturing assessment is microcrystalline cellulose/dicalcium phosphate. The ternary formulation is a preferred formulation based on stability and manufacturing, and is also an embodiment of this invention.

Example 9

Disintegrant selection based on tablet stability

Tablets containing sodium starch glycolate (SSG) as a disintegrant were analyzed for purity and compared with croscarmellose sodium (CS) containing tablets. Tablets were placed 60cc in HDPE/HIS bottles at 5°C/75%RH, 40°C/75%RH and 50°C/20%RH to be analyzed at 6 and 12 weeks. The 6 and 12 week purity results are shown in Table 9-1.

Table 9-1

Stability Condition	Pull Point	Croscarmellose Sodium	Sodium Starch Glycolate
5°C/75%RH	6 Week	0%	0.3%
	12 Week	0%	0.3%
40°C/75%RH	6 Week	0.1%	0.8%
	12 Week	0.3%	0.9%
50°C/20%RH	6 Week	0.2%	0.9%
	12 Week	0.3%	1.1%

The degradation of the SSG tablets (0.3 to 1.1%) is greater than was observed for tablets containing CS as the disintegrant. These CS-containing tablets never exceeded 0.3% total degradation when lactose was not present in the tablet at any condition at 6 or 12 weeks. For this reason, croscarmellose sodium has been chosen as the more desirable disintegrant for 1-L-tartrate tablets based on the improved chemical stability compared to sodium starch glycolate.

Example 10

Gildant incorporated to reduce cohesivity of blend

The impact of adding a gildant, colloidal silicon dioxide in this case, to the tablet formulation was evaluated using a standard powder avalanche test to characterize flow properties. For this evaluation, a placebo binary formulation was used since drug loading is

AS

less than 1%. The formulations are listed in Table 10-1. These tablets were prepared by the dry granulation method described in Example 6.

Table 10-1

Ingredient	Glidant Content	
	0 %	0.5 %
Microcrystalline cellulose (PH200)	63.42 %	62.92 %
Dicalcium phosphate	33.33 %	33.33 %
Croscarmellose sodium	2.00 %	2.00 %
Silicon dioxide (colloidal)	0.0 %	0.50 %
Magnesium stearate	0.75 %	0.75 %
Magnesium stearate	0.50 %	0.50 %

5 Blend and granulation were sampled immediately before each of the lubrication steps for analysis. The cohesivity, flow variability and particle size were evaluated and the results appear in Table 10-2. Granulation particle size of the two lots was very similar and thus should have had no effect on the powder avalanche results. Cohesivity and flow variability were improved by the presence of silicon dioxide. Its addition reduced cohesivity from 'low' to 'very low' rating for the blends and from 'high' to 'low' rating for the granulations. The
10 presence of 0.50% silicon dioxide also reduced the granulation flow variability category from moderate to low.

Table 10-2

Property	0.5% Silicon Dioxide Blend		0.5% Silicon Dioxide Granulation		0% Silicon Dioxide Blend		0% Silicon Dioxide Granulation	
Cohesivity (s)	3.9	Very Low Cohesivity	4.5	Low Cohesivity	4.5	Low Cohesivity	6.1	High Cohesivity
Flow Variability	40.7	Moderate Flow Variability	31.1	Low Flow Variability	41.0	Moderate Flow Variability	41.1	Moderate Flow Variability
D[4,3]	191.5um		161.0um		155.5um		160.5um	

15 During tableting, the ejection force was monitored as a function of compression force. Table 10-3 lists the ejection forces resulting from compression forces in the range of 5-20 kN for the 0 and 0.5% silicon dioxide formulations.

Ab

Table 10-3

Compression Force (kN)	0 %	0.5 %
	Ejection Force (N)	Ejection Force (N)
6.3	29.58	
8.9	27.47	
12.2	25.88	
14.3	21.08	
18.6	21.58	
5.7		18.64
9.1		25.40
11.4		22.58
15.0		19.97
18.6		23.58

5 The tablets containing 0.50% Cab-O-Sil showed a slightly lower ejection force over most of this compression range. Based on the positive attributes of reduced cohesivity, flow variability and ejection forces, 1-L-tartrate tablets containing a gildant is a more preferred formulation.

Example 11

Film coating selection based on tablet stability

10 The preferred white film coating for 1-L-tartrate tablets was selected based on chemical stability using accelerated challenge conditions. Four Opadry white film coating systems were applied onto one of the more preferred dry granulated tablet formulations.

The core tablets were made using a geometric dilution blending scheme prior to roller compacting, and contained the components listed below:

1-L-tartrate	10.62 g
Microcrystalline cellulose	744.42 g
15 Dibasic calcium phosphate	399.96 g
Croscarmellose sodium	24.00 g
Silicon dioxide (colloidal)	6.00 g
Magnesium stearate	9.00 g
Magnesium stearate	6.00 g

20 Two different blends were prepared and referred to as the "excipient pre-blend" and the "active pre-blend". The "excipient pre-blend" consisted of microcrystalline cellulose, silicon dioxide, and croscarmellose sodium. These ingredients were added to a V-blender and blended for 20 minutes. The "active pre-blend" consisted of drug and one-half of the dicalcium phosphate. The "active pre-blend" ingredients were added to a V-blender and
25 blended for 30 minutes and discharged. One-half of the "excipient pre-blend" was added to a suitably sized V-blender, followed by addition of the entire "active pre-blend" and then blended for 20 minutes. The second part of dicalcium phosphate was added to the empty

blender used to mix the "active pre-blend" and blended for 5 minutes. This and the second half of the "excipient pre-blend" were added to the blender containing the active. The mixture was blended for 20 minutes. The first portion of magnesium stearate was added to the mixture and then blended for 5 minutes. The lubricated blend was roller compacted into ribbons using a roll pressure of 30 kg/cm², a roll speed of 4 rpm and an auger speed of 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). The ribbons were milled through a 20 mesh screen (Vector Rotary Granulator) to produce the granulation. The granulation was blended for 10 minutes. The second portion of magnesium stearate was added to the granulation and blended for 5 minutes. The final blend was compressed into 200 mg tablets using a Kilian T-100 tablet press (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) fitted with 5/16 inch standard round concave punches.

The qualitative compositions of the four coating systems are listed in Table 11-1. The coating composition listed as Lot Number A consisted of lactose, hydroxypropyl methylcellulose, or HPMC, titanium dioxide and triacetin. The main differences between the non-lactose coating systems, B through D, were the polymer type (hydroxypropyl methylcellulose, or HPMC, versus polyvinyl alcohol, or PVA) and the plasticizer type (polyethylene glycol, or PEG, and triacetin). The PVA coating also contained talc. The final dosage forms were coated to 4 wt% white coating and 0.5 wt% clear coating. Film coated tablets were placed in 60 cc HDPE/HIS bottles and challenged at 5°C and 70°C/75% RH for 10 days and then evaluated for purity. Uncoated core tablets were also evaluated for comparison. Placebo tablets were prepared and analyzed for purity for the initial time point as a control. The purity results are shown in Table 11-2.

Table 11-1

Coating Lot Number	Coating Components
A	Lactose Monohydrate Hydroxypropyl Methylcellulose Titanium Dioxide Triacetin
B	Hydroxypropyl Methylcellulose Titanium Dioxide Triacetin
C	Hydroxypropyl Methylcellulose Titanium Dioxide Polyethylene Glycol

AB

Coating Lot Number	Coating Components
D	Polyvinyl Alcohol Titanium Dioxide Polyethylene Glycol Talc

5 The non-lactose based film-coated tablets containing HPMC (B and C) were found to be more chemically stable than either the lactose/HPMC (A) or PVA (D) film coated tablet. The total degradation of the HPMC lots was found to range from 0.4-1.2% and 0.5-1.0% for PEG and triacetin plasticizer, respectively. Meanwhile, the total degradation for the lactose control and PVA lots were as high as 3.5% and 2.9%, respectively. Based on the improved chemical stability, the preferred film coatings consist of HPMC, titanium dioxide and either triacetin or PEG in Formulation B and C, respectively.

Table 11-2

Film Coating Identification	Placebo	Uncoated Tablet	A	B	C	D
At 5°C	0.0*	0.00	0.44	0.41	0.52	0.06
At 70°C/75%RH	NA	1.07	3.54	1.29	0.98	2.95

10 * Indicates analysis was performed at the initial time point only

Example 12

Process – content uniformity of dry granulation

15 This example demonstrates the more preferred blending processing to achieve blend and tablet potency and uniformity. V-blending (with and without geometric dilution), bin blending (with and without baffles and with straight vs. angled rotation) and high shear blending were evaluated. The formulation was composed of a binary diluent system of dicalcium phosphate and microcrystalline cellulose, as listed below:

Component	% by Weight
1-L-tartrate	0.886
Microcrystalline cellulose (PH200)	62.035
Dicalcium Phosphate dibasic (A-Tab)	33.330
Croscarmellose sodium	2.00
Silicon Dioxide (colloidal)	0.50
Magnesium stearate	0.75
Magnesium stearate	0.50

V-Blending with Geometric Dilution

Formulation and process description for core tablet provided in Example 11.

V-Blending in Single Step

Ad

-33-

The mixture (without lubricant) was blended for 30 minutes. The first portion of magnesium stearate was added to the mixture and then blended for 5 minutes. The lubricated blend was roller compacted into ribbons using a roll pressure of 30 kg/cm², a roll speed of 4 rpm and an auger speed of 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). The ribbons were milled through a 20 mesh screen (Vector Rotary Granulator) to produce the granulation. The granulation was blended for 10 minutes. The second portion of magnesium stearate was added to the granulation and blended for 5 minutes. The final blend was compressed into 200 mg tablets using a Killian T100 tablet press (Killian & Co., Inc., Horsham, PA) fitted with 5/16 inch standard round concave punches.

10 Bin Blending

The ingredients (without lubricant) were added to a bin blender with drug layered in the middle. The blender configuration (with or without baffles, and rotation straight or angled) was set-up. The mixture was blended for 30 minutes, the first portion of lubricant was added and blended for 5 minutes. The lubricated blend was roller compacted into ribbons using a roll pressure of 30 kg/cm², a roll speed of 4 rpm and an auger speed of 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). The ribbons were milled through a 20 mesh screen (Vector Rotary Granulator) to produce the granulation. The granulation was bin blended for 10 minutes. The second portion of magnesium stearate was added to the granulation and blended for 5 minutes. The final blend was compressed into 200 mg tablets using a Killian T100 tablet press (Killian & Co., Inc., Horsham, PA) fitted with 5/16 inch standard round concave punches.

20 High Shear Blending

The ingredients (without lubricant) were added to a high shear blender with drug layered in the middle. The mixture was blended for 10 minutes with the impeller at 200 rpm and the chopper at 0 rpm. The first portion of lubricant was added and blended for 5 minutes. The lubricated blend was roller compacted into ribbons using a roll pressure of 30 kg/cm², a roll speed of 4 rpm and an auger speed of 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). The ribbons were milled through a 20 mesh screen (Vector Rotary Granulator) to produce the granulation. The granulation was blended in a V-blender for 10 minutes. The second portion of magnesium stearate was added to the granulation and blended for 5 minutes. The final blend was compressed into 200 mg tablets using a Killian T100 tablet press (Killian & Co., Inc., Horsham, PA) fitted with 5/16 inch standard round concave punches.

The granulation and tablet potency and uniformity results are listed in Table 12-1. The V-blending in a single step and high shear blending processes resulted in the lowest granulation potency values. The more preferred blending process is blending with geometric dilution and bin blending with any configuration of baffles and rotation based on granulation and tablet potency and uniformity results. The high shear blender operated at low impeller

50

speeds (low-to-moderate shear on this blender) is also a more preferred embodiment of this invention.

Table 12-1

Blending Process	Granulation		Tablet	
	Potency	% RSD	Potency	% RSD
V-blending with Geometric Dilution	98.3	0.3	98.8	0.8
V-blending in Single Step	94.5	7.3	103.4	1.2
Bin blending; no baffles, straight rotation	99.1	1.2	101.7	0.8
Bin blending; baffles, straight rotation	100.3	0.7	102.7	1.4
Bin blending; baffles, angled rotation	98.3	1.0	102.1	0.6
High shear blending	91.1	0.4	98.2	2.3

5

Example 13

Diluent selection based on granulation content uniformity

The preferred diluent used in the "active pre-blend" for the geometric dilution blending process was selected based on granulation and tablet potency and uniformity. Two main diluents (dicalcium phosphate and mannitol) were investigated for their carrier excipient properties to aid in mixing of 1-L-tartrate within the formulation. The ingredients and levels used in the ternary tablet formulation (same composition as Example 7) were blended according to the geometric dilution scheme described in Example 11. The "active pre-blend" utilized either one half of the mannitol (13A) or dicalcium phosphate (13B). In this example, the drug was jet-milled to approximately half the original mean particle size prior to processing with excipients.

10
15

Ingredient	Diluent in "Active Pre-Blend"	
	Mannitol (13A)	Dicalcium Phosphate (13B)
1-L-tartrate (jet milled)	0.88 %	0.88 %
Mannitol	25.95 %	25.95 %
Microcrystalline cellulose (PH200)	33.22 %	33.22 %
Dibasic calcium phosphate (A-Tab)	33.22 %	33.22 %
Croscarmellose sodium	5.00 %	5.00 %
Silicon dioxide (colloidal)	0.50 %	0.50 %
Magnesium stearate	0.75 %	0.75 %
Magnesium stearate	0.50 %	0.50 %

SJ

For each tablet formulation, two different blends were prepared and referred to as the "excipient pre-blend" and the "active pre-blend". The "excipient pre-blend" consisted of microcrystalline cellulose, silicon dioxide, croscarmellose sodium, and dicalcium phosphate or mannitol. These ingredients were added to a V-blender and blended for 20 minutes. The "active pre-blend" consisted of drug and approximately one-half of either mannitol (12A) or dicalcium phosphate (12B). The "active pre-blend" ingredients were added to a V-blender and blended for 30 minutes and discharged. One-half of the "excipient pre-blend" was added to a suitably sized V-blender, followed by addition of the entire "active pre-blend" and then blended for 20 minutes. The second part of mannitol or dicalcium phosphate was added to the empty blender used to mix the "active pre-blend" and blended for 5 minutes. This and the second half of the "excipient pre-blend" were added to the blender containing the active. The mixture was blended for 20 minutes. The first portion of magnesium stearate was added to the mixture and then blended for 5 minutes. The lubricated blend was roller compacted into ribbons using a roll pressure of 30 kg/cm², a roll speed of 4 rpm and an auger speed of 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). The ribbons were milled through a 20 mesh screen (Vector Rotary Granulator) to produce the granulation. The second portion of magnesium stearate was added to the granulation and blended for 5 minutes. The final blend was compressed into 300 mg tablets using a Killian T-100 tablet press (Killian & Co., Inc., Horsham, PA) fitted with 11/32 inch standard round concave punches. The final granulation and tablet potency and variability (in terms of %RSD) results are listed in Table 13-1.

Table 13-1

Carrier Excipient	13A	13B
	Mannitol 2080, granular	Dibasic Calcium Phosphate, Anhyd.
Granulation Potency	Overall: 95.9% RSD: 0.2%	Overall: 96.3% RSD: 1.0%
Tablet Potency	Overall: 95.1% RSD: 2.4%	Overall: 97.2% RSD: 0.8%

The granulation potency values are similar for both mannitol and dicalcium phosphate the "active pre-blend" diluent. However, the tablet potency values are increased from 95.1% to 97.2% when dicalcium phosphate replaced mannitol as the "active pre-blend" diluent used in the geometric dilution blending process. Therefore, the more preferred diluent used in the "active pre-blend" of the geometric dilution blending process is dicalcium phosphate.

52

What is Claimed is:

1. A controlled release dosage form suitable for administration to a subject comprising 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a means for administering said compound or salt to said subject at a rate of less than about 6 mg/hour, whereby at least about 0.1 mg of the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered over a 24 hour period.
2. The controlled release dosage form of claim 1, wherein said means for administering the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, comprises a matrix tablet, multiparticulates, or coated multiparticulates.
3. The controlled release dosage form of claim 2, wherein said matrix tablet or multiparticulates comprise a hydrophilic matrix.
4. The controlled release dosage form of claim 1, wherein said means for administering the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, comprises a coated tablet.
5. The controlled release dosage form of claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable salt is an L-tartrate or a citrate salt.
6. The controlled release dosage form of claim 1, wherein said subject is a human.
7. A controlled release dosage form suitable for administration to a subject, comprising 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, which dosage form, when dosed to said subject, results in a maximum plasma concentration (C_{max}) of said pentaene in an initial administration to said subject, which is, on average, between 10 and 80% of the corresponding C_{max} determined for an equal dose of said pentaene in the form of an immediate release bolus.
8. A controlled release dosage form suitable for administration to a subject, comprising 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, which dosage form, when dosed to said subject, results in a time for maximum plasma concentration (T_{max}) that is increased for said drug in an initial administration to said subject by an average of 50% of the corresponding T_{max} determined for an equal dose of said pentaene in the form of an immediate release bolus.
9. A controlled release dosage form suitable for administration to a subject, comprising 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, which dosage form releases said pentaene at a rate less than 6 mg/hr in vitro when dissolution

53

-37-

tested in a USP-2 apparatus such that the time for dissolution of 50 w/w% of said drug is between about 1 and 15 hours.

10. An immediate-release dosage form suitable for administration to a subject comprising a core containing 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-
5 pentaene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and pharmaceutically acceptable excipient(s), wherein the total level of reducing carbohydrates is less than 20 wt%.

11. The immediate-release dosage form of claim 10, wherein said excipient is from about 77 w/w% to about 91 w/w% and is selected from the group consisting of mannitol, xylitol, sorbitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, starch, pregelatinized starch,
10 calcium carbonate, calcium phosphate dibasic, tribasic calcium phosphate, calcium sulfate, magnesium carbonate, magnesium oxide, poloxamers such as polyethylene oxide and hydroxypropyl methylcellulose.

12. The immediate-release dosage form of claim 10, wherein said excipients are mannitol, dicalcium phosphate dibasic, and microcrystalline cellulose.

13. A method of administering 5,8,14-triazatetra-cyclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaene, or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a subject in need thereof, said method comprising administering in a first stage a controlled release dosage form comprising the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, and a means of administering said compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, such that the
15 compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is released into said subject at a rate of less than about 8 mg/hour, whereby at least about 0.1 mg of the compound, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered over a 24 hour period after administration in a series of doses, and administering in a second stage an immediate-release dosage form comprising a core containing the compound, or pharmaceutically
20 acceptable salt thereof, wherein said first stage comprises a period between about 1 day and about 30 days, and said second stage starts after said first stage.

14. A method for reducing nicotine addiction or aiding in the cessation or lessening of tobacco use in a subject, comprising administering to said subject an amount of the controlled release dosage form of claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 that is
30 effective in reducing nicotine addiction or aiding in the cessation or lessening of tobacco use.

15. A method for treating a disorder or condition selected from inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, pyoderma gangrenosum, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, spastic dystonia, chronic pain, acute pain, celiac sprue, pouchitis, vasoconstriction, anxiety, panic disorder, depression, bipolar disorder, autism, sleep disorders, jet lag, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), cognitive dysfunction, hypertension, bulimia, anorexia, obesity, cardiac arrhythmias, gastric acid hypersecretion, ulcers, pheochromocytoma, progressive supranuclear palsy, chemical dependences and addictions;

35

5A

-38-

dependencies on, or addictions to, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, barbiturates, opioids or cocaine; headache, stroke, traumatic brain injury (TBI), obsessive-compulsive disorder (OCD), psychosis, Huntington's Chorea, tardive dyskinesia, hyperkinesia, dyslexia, schizophrenia, multi-infarct dementia, age related cognitive decline, 5 epilepsy, petit mal absence epilepsy, senile dementia of the Alzheimer's type (AD), Parkinson's disease (PD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and Tourette's Syndrome in a subject in need of such treatment, comprising administering to the subject an amount of the dosage form of claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 that is effective in treating such disorder or condition.

PC23248A

FORMULACIONES FARMACEUTICAS DE 5,7,14-TRIAZATETRA-
CICLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENO

La presente invención se refiere a las formas de
5 dosificación farmacéuticas orales de liberación controlada
(LC) de 5,8,14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-
2(11),3,5,7,9-pentaeno, véase 1, y a los compuestos
relacionados, y a procedimientos de uso de los mismos para
reducir la adicción a la nicotina o para ayudar en el cese
10 o reducción del uso del tabaco en tanto que reducen las
nauseas como efecto adverso. La presente invención se
refiere también a una composición de baja dosificación de
liberación inmediata (LI) que posee una formulación
estable con una distribución y potencia del fármaco
15 uniformes.



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

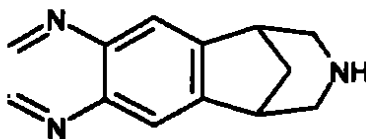
El compuesto 1, conocido también como 7,8,9,10-
20 tetrahydro-6,10-metano-6H-pirazino[2,3-h][3]-benzazepina,
se une a sitios específicos del receptor nicotínico
neuronal de acetilcolina y son útiles para modular la

56

PC23248A

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE 5,7,14-TRIAZATETRA-
CICLO[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-HEXADECA-2(11),3,5,7,9-PENTAENO.

5 La presente invención se refiere a las formas de dosificación farmacéuticas orales de liberación controlada (LC) de 5,8,14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, véase 1, y a los compuestos relacionados, y a procedimientos de uso de los mismos para
10 reducir la adicción a la nicotina o para ayudar en el cese o reducción del uso del tabaco en tanto que reducen las nauseas como efecto adverso. La presente invención se refiere también a una composición de baja dosificación de liberación inmediata (LI) que posee una formulación
15 estable con una distribución y potencia del fármaco uniformes.



1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 El compuesto 1, conocido también como 7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6H-pirazino[2,3-h][3]-benzazepina, se une a sitios específicos del receptor nicotínico

neuronal de acetilcolina y son útiles para modular la
función colinérgica. De esta forma, este compuesto es útil
en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del
intestino (incluyendo, pero sin limitarse a, colitis
5 ulcerosa, piodermia gangrenosa y enfermedad de Crohn),
síndrome de intestino irritable, distonía espástica, dolor
crónico, dolor agudo, esprue celiaco, bursitis,
vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico,
depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del
10 sueño, síndrome del desfase horario, esclerosis lateral
amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, hipertensión,
bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas,
hipersecreción de ácido gástrico, úlceras, feocromocitoma,
parálisis supranuclear progresiva, dependencias químicas y
15 adicciones (por ejemplo dependencias o adicciones a la
nicotina (y/o productos del tabaco), alcohol,
benzodiazepinas, barbitúricos, opioides o cocaína),
cefaleas, migrañas, accidente cerebrovascular, lesión
cerebral traumática (TBI), trastorno obsesivo compulsivo
20 (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía,
hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi
infarto, declive cognitivo relacionado con la edad,
epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia pequeño
mal, demencia senil del tipo Alzheimer (AD), enfermedad de

LB

Parkinson (PD), trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) y síndrome de Tourette.

La publicación de la patente internacional WO 99/35131, publicada el 15 de Julio, 1999, se refiere al
5 compuesto 1 y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, y se incorpora como referencia en este documento en su totalidad.

Mientras que las formas de dosificación de liberación inmediata (LI) del compuesto anteriormente mencionado,
10 esto es, las formas de dosificación diseñadas para suministrar el fármaco en una forma disuelta en menos de 30 minutos aproximadamente tras la ingestión, proporcionan niveles de fármaco en sangre y cerebro terapéuticamente útiles, se ha observado que hay un nivel significativo de
15 náuseas en los pacientes, especialmente a dosis suficientemente elevadas para ser terapéuticamente útiles para algunos pacientes. Puesto que las náuseas pueden dar lugar a un escaso cumplimiento del régimen de dosificación por parte del paciente, existe la necesidad de
20 proporcionar 1 en una forma que reduzca la incidencia de la náusea.

De esta forma, la presente invención aporta formas de dosificación LC de 1 que reducen o eliminan la náusea manteniendo un nivel terapéutico del fármaco en sangre y
25 sistema nervioso central (SNC). Aunque existen en la

técnica ejemplos que sugieren que las formas de dosificación LC pueden en ciertos casos proporcionar una reducción en tales efectos secundarios como la náusea (por ejemplo oxycodona (J. R. Caldwell, y col., *J. of Rheumatology*, 1999, 26, 862-869), venlafaxina (R. Entsuah y R. Chitra, *Psychopharmacology Bulletin*, 1997, 33, 671-676) y paroxetina (R. N. Golden, y col., *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 577-584), existen también contados ejemplos que indican que las formas de dosificación LC a veces no son mejores que las formas de dosificación de liberación inmediata para la reducción de las náuseas, y por lo tanto desaconsejan la utilidad de la forma LC como medio para reducir los efectos secundarios. Ejemplos de esta opinión incluyen el sulfato de morfina (T. D. Walsh, y col., *J. Clin. Oncology*, 1992, 15, 268-272), hidromorfona (H. Hays, y col., *Cancer*, 1994, 74, 1808, 1816), tartrato de dihidrocodeína (G. Xu, y col., *Zhongguo Yaowu Yilaixing Zazhi*, 1999, 8, 52-57) y carbidopa/levodopa (G. Block, y col., *European Neurology*, 1997, 37, 23-27). Además, en muchas ocasiones, las formas de dosificación LC suponen una reducción en la biodisponibilidad comparadas con las formas de dosificación LI, necesitándose un aumento en la dosis o incluso haciendo impracticable el uso de una forma de dosificación LC. Resulta por lo tanto imposible predecir a

priori qué fármacos de los que producen náusea se beneficiarán en realidad de las formas de dosificación LC. Además, la velocidad con la que el fármaco se hace disponible, es decir, su velocidad de disolución, puede 5 variar considerablemente desde una velocidad ligeramente más lenta que la forma de dosificación LI hasta una liberación a lo largo de un periodo de tiempo extenso (hasta alrededor de 24 horas). Los inventores han descubierto que para 1, las formas de dosificación LC con 10 un cierto intervalo de velocidades de liberación proporcionarán niveles terapéuticos del fármaco en sangre y en SNC reduciendo la incidencia de la náusea cuando se comparan con las formas de dosificación LI. Los inventores han descubierto también las formas específicas preferidas 15 de formular 1 para conseguir las velocidades de administración del fármaco deseadas. Los inventores han descubierto también los regímenes de dosificación preferidos que proporcionan niveles terapéuticos del fármaco manteniendo niveles de náusea bajos.

20 La alta potencia del compuesto 1 como ligando del receptor nicotínico permite el uso para su administración de dosificaciones de baja fortaleza. Para facilitar el manejo, fabricación, y conveniencia del paciente, los fármacos de baja fortaleza de dosificación se formulan a 25 menudo a altas diluciones con excipientes. Sin embargo, en

la preparación y almacenamiento de dichas formulaciones diluidas se dan retos inusitados. Primero, la alta dilución puede permitir que los excipientes o incluso las impurezas de los excipientes causen degradaciones significativas del fármaco durante el almacenamiento. Los ejemplos de propiedades del excipiente que pueden producir la degradación del fármaco incluyen el contenido de humedad, la movilidad de la humedad (véase J.T. Carstensen, *Drug Stability: Principles and Practices*, 2ª Edición, Marcel Dekker, NY, 1995, 449-452), y la acidez del excipiente que afecta al pH del microentorno local (véase K. Waterman y col., *Pharm. Dev. Tech.*, 2002, 7(2), 113-146). Entre los ejemplos de impurezas de excipientes que afectan en la degradación del fármaco se incluyen metales traza, peróxidos, y ácido fórmico (véase K. Waterman y col., *Pharm. Dev. Tech.*, 2002, 7(1), 1-32). Aunque se puede tener en cuenta la estructura química y la identificación de los restos reactivos para teorizar posibles rutas de degradación, resulta imposible predecir a priori si un excipiente particular formará una formulación aceptablemente estable con un fármaco dado. Además, se ha observado que 1 reacciona con muchos excipientes comunes e impurezas de los excipientes. Por ello se necesita aportar excipientes y combinaciones de los mismos que puedan proporcionar formulaciones

aceptables (para propiedades tales como la formación de comprimidos) y al mismo tiempo aporten la estabilidad apropiada al compuesto 1. Los inventores han descubierto maneras específicas preferidas de formular 1 para conseguir la estabilidad deseada. Más específicamente para un comprimido recubierto con una película, los inventores han descubierto formulaciones específicas y procesos para conseguir la estabilidad deseada.

Un segundo asunto observado a veces con fármacos potentes preparados a altas diluciones es la variabilidad en la potencia debido a una segregación y adhesión al equipo durante la fabricación. Se ha encontrado que este asunto resulta ser un problema en las formulaciones de 1. Un procedimiento descrito recientemente para conseguir una distribución uniforme del fármaco en una mezcla de un fármaco de baja dosis hace uso de un excipiente vehículo, la lactosa, para formar una mezcla ordenada con un fármaco micronizado (L. Wu, y col., *AAPS Pharm.Sci.Tech.*, 2000, 1(3), artículo 26). Aunque se puede implementar eficazmente una etapa manual de limpieza para recuperar el ingrediente activo segregado mediante fluidificación o adherido a las superficies de metal en un equipo de pequeña escala, esta etapa manual de limpieza no es ni eficaz ni deseable en condiciones de producción a escala. Los procesos líquidos pueden minimizar el problema de la

pérdida del fármaco durante la fabricación del producto farmacológico; sin embargo los compuestos que sufren cambios de forma (por ejemplo cambios en polimorfos, hidratos, o en solvatos) dificultan la realización de los procesos líquidos aun cuando mantienen la estabilidad del ingrediente del fármaco (física y química). Aunque se han usado muchas técnicas para resolver estos problemas generales, resulta imposible predecir qué técnicas particulares serán eficaces para un grupo de fármacos y excipientes dado. Por lo tanto, debido a la alta dilución necesaria para 1, se necesita un proceso apropiado para la comercialización de 1 en el que se pueda mantener la uniformidad adecuada en la potencia de formas de dosificación (por ejemplo un comprimido) a otra forma de dosificación, y de un lote a otro. Los inventores han descubierto también formas de procesamiento preferidas de las formulaciones de 1 para conseguir la potencia uniforme deseada del fármaco y una distribución uniforme del fármaco.

20 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ciertas formas de dosificación farmacéuticas de liberación controlada (LC) de 1 o de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dicha forma de dosificación (LC) el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del

CA

mismo, y a medios para la liberación del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un paciente que lo necesite, a una velocidad de menos de alrededor 6mg de A/hora (donde mg de A se refiere a miligramos de fármaco activo en equivalencia con la base libre), donde
5 por lo menos alrededor de 0,1 mg de A del compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran durante un periodo de 24 horas). En algunos pacientes puede ser ventajoso administrar una forma de
10 dosificación de liberación inmediata (LI) que comprende el compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, después de la administración de una forma de dosificación LC en una serie de dosis, como se describe en este documento.

15 En particular, la presente invención se refiere a los procedimientos de tratamiento en los que se usan formas de dosificación farmacéuticas LC de 1 que producen una reducción de la nausea como efecto adverso. Dichas formas de dosificación LC se caracterizan por liberar el fármaco
20 en forma disuelta en el tracto gastrointestinal (abreviadamente GI) a una velocidad que varía de aproximadamente 0,03 mg de A/hora a aproximadamente 6 mg de A/hora; más preferiblemente de aproximadamente 0,06 mg de A/hora a aproximadamente 3 mg
25 de A/hora: y lo más preferiblemente de aproximadamente

63

0,10 mg de A/hora a aproximadamente 1 mg de A/hora. La presente invención proporciona también formas de dosificación LC que consiguen una reducción de un 10% a un 80% en la media de concentración máxima de fármaco en sangre (C_{max}) tras una primera administración de la dosificación al paciente, respecto a la media de la C_{max} de una administración inicial en forma de bolo de liberación inmediata; más preferiblemente, entre un 30 y 70%. La presente invención proporciona también formas de dosificación que aumentan el tiempo que lleva conseguir este nivel de concentración máxima en sangre, el T_{max} . En particular, se ha encontrado que un aumento de la T_{max} media en un 50% comparado con la media encontrada para un bolo de liberación inmediata da como resultado una reducción de la náusea. La presente invención también proporciona una forma de dosificación en la que la velocidad de liberación de 1, como se determina mediante un procedimiento de disolución USP tipo II, da como resultado una velocidad de liberación menor de 6 mg de A/hora y de manera que el tiempo para la disolución del 50% peso/peso de dicho fármaco es de 1 a 15 horas; más preferiblemente entre 2 y 10 horas.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas para conseguir esas velocidades de liberación. En particular, la presente

66

invención se refiere a formas de dosificación de 1 que comprenden medios de administración tales como matrices hidrófilas, matrices hidrófobas, comprimidos y multiparticulados LC recubiertos, sistemas bucales, 5 sistemas transdérmicos, supositorios y sistemas de liberación retardada. Entre los comprimidos recubiertos, una forma de dosificación particularmente preferida es un sistema de tecnología de membrana asimétrica (como se describe en las patentes de Estados Unidos N^{os} 5.612.059 y 10 5.698.220, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia).

La presente invención proporciona además una forma de dosificación de liberación controlada que es una combinación entre la forma de liberación retardada y la 15 forma de liberación sostenida que exhibe un periodo de retraso de hasta 8 horas previo al comienzo de la liberación sostenida, en la que el pentaeno se libera a una velocidad de no más de alrededor de 0,1 mg de A/hora durante el periodo de retraso y en la que el periodo de 20 retraso está controlado temporal o espacialmente por la posición en el tracto intestinal.

También es propósito de la presente invención conseguir una reducción de la nausea cuando el compuesto 1 se administra a los pacientes empezando el curso del

67

tratamiento con la forma de dosificación LC, seguido de un curso de tratamiento con la forma de dosificación LI.

Tal y como se usa en este documento, el término "liberación controlada" (LC) se refiere a formas de dosificación que liberan o suministran lentamente el fármaco al paciente a una velocidad tal que por lo menos parte del fármaco no está disponible en la primera hora. Un sistema LC puede proporcionar el fármaco a una velocidad constante (orden cero), a una velocidad que desciende paulatinamente (primer orden), o a una velocidad irregular o por pulsos. La liberación del fármaco puede implicar también un tiempo de retraso en la liberación inicial del fármaco. Este retraso puede ser temporal o puede estar relacionado con la posición del fármaco en el cuerpo. Por ejemplo, una forma de dosificación LC puede prepararse haciendo estallar el recubrimiento entérico cuando el fármaco se libera tras alcanzar el pH del intestino después de la administración oral.

En la presente invención, una forma apropiada de dosificación LC de 1 puede identificarse por uno o ambos de los siguientes dos procedimientos:

(1) El primer procedimiento conlleva la medición del comportamiento del fármaco en la forma de dosificación mediante la toma de muestras y análisis de sangre después de la administración inicial del fármaco a un paciente

(generando un perfil farmacocinético). La administración inicial se refiere a la administración de un fármaco a un paciente por primera vez o al menos cuatro días después de una dosis previa de cualquiera de los derivados de 1. Se ha encontrado que el máximo nivel en sangre de 1 alcanzado después de la administración inicial del fármaco (C_{max}) y el tiempo que lleva alcanzar dicho máximo (T_{max}) son de particular importancia en la reducción de la náusea con 1. Al medir tanto la C_{max} como el T_{max} , los expertos en la técnica reconocerán que hay una variabilidad significativa entre las dosis y los pacientes. Para conseguir una comparación adecuada en C_{max} y T_{max} y así determinar si una forma de dosificación dada conseguirá la reducción deseada de la náusea, es necesario medir estos parámetros en al menos 10 pacientes mediante un experimento cruzado (es decir, cada paciente recibe ambas formas de dosificación, LI y LC) con al menos 7 días entre cada rama experimental. En particular, se ha encontrado que para reducir la náusea se necesita una reducción de la C_{max} media inicial para que alcance un valor de entre un 10 al 80% del alcanzado con una administración inicial de bolo LI media; más preferiblemente entre un 30 y 70%. Para T_{max} el aumento en el T_{max} medio inicial para una forma de dosificación LC comparada con un bolo LI debería ser de al menos un 50% (es decir, 1,5 veces el número de horas para la media de

69

la dosificación LC frente a la media de la dosificación LI).

(2) El segundo procedimientos de análisis de la forma de dosificación LC para determinar si se reducirán las
5 nauseas conlleva un ensayo *in vitro*. Los inventores han encontrado que para determinar el tiempo requerido para que se disuelva el 50% del fármaco lo mejor es generar un gráfico de porcentaje de 1 disuelto frente a tiempo. Los datos que se necesitan para generar este gráfico se
10 obtienen usando un aparato estándar de disolución USP (USP) Tipo II(50 rpm; 500 ml de ácido clorhídrico 0,01N; 37°C) como el modelo Hanson SR8: El análisis de las muestras se lleva a cabo usando HPLC de fase inversa. Se ha encontrado que las nauseas se reducen cuando un 50% en
15 peso de la dosis total de la forma de dosificación se disuelve aproximadamente en 1 a 15 horas; más preferiblemente entre 2 y 10 horas.

De esta forma, la presente invención se refiere además a formas de dosificación de liberación inmediata
20 apropiadas para la administración a un paciente, que dan como resultado formas de dosificación estables con una distribución y potencia del fármaco uniformes, y que comprenden un núcleo que contiene un compuesto de fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un
25 diluyente farmacéuticamente aceptable sustancialmente

libre de carbohidratos reductores. La invención proporciona específicamente tal forma de dosificación de liberación inmediata, en la que la forma de dosificación LI comprende tanto la sal L-tartrato como la sal citrato de 5,8,14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11), 3,5,7,9-pentaeno.

Tal y como se usa en este documento, "sustancialmente libre de carbohidratos reductores" significa menos de aproximadamente un 20% en peso de un azúcar reductor (incluyendo, pero sin limitarse, lactosa). Preferiblemente, las formas de dosificación preparadas de acuerdo con la presente invención contendrán menos de un 10% en peso de un azúcar reductor, y más preferiblemente, menos de un 5% en peso.

La forma de dosificación de liberación inmediata de la invención puede comprender además un agente de deslizamiento, un disgregante y/o un lubricante. La presente invención también se refiere a procesos para la producción de estas formas de dosificación de liberación inmediata.

La forma de dosificación de liberación inmediata de la invención puede comprender además un recubrimiento de película. La presente invención se refiere también a procesos de producción de estas formas de dosificación de liberación inmediata con recubrimiento de película.

La presente invención aporta también una formulación apropiada para el recubrimiento de película de formas de dosificación de liberación inmediata de 1, en la que el ligante polimérico para tales recubrimientos comprende 5 sustancialmente un polímero de celulosa. Un polímero de celulosa particularmente preferido es la hidroxipropilmetilcelulosa (abreviadamente HPMC). Este recubrimiento comprende además un agente de opacidad (particularmente dióxido de titanio), un plastificante y/o 10 un agente de deslizamiento, los cuales contienen menos de alrededor de un 20% en peso de carbohidratos reductores. Las formulaciones de recubrimiento particularmente preferidas comprenden HPMC, dióxido de titanio, y triacetina o PEG.

15 La presente invención proporciona también procedimientos que producen una buena potencia y uniformidad en el contenido de las mezclas, como se describe en este documento. Estos procedimientos incluyen el proceso de dilución geométrica del fármaco con los 20 excipientes antes de formar los comprimidos. Estos procedimientos también incluyen el uso de mezclas de cizallamiento moderado. El proceso de mezclado preferido usa una mezcladora de canal, sin embargo, también se pueden usar otras mezcladoras que producen cizallas 25 similares.

Los procedimientos del tratamiento descritos, en los que se usan formas de dosificación farmacéuticas LC de 1, y que dan lugar a una reducción de la náusea como efecto adverso, se caracterizan por liberar fármaco en el tracto gastrointestinal (GI) en forma disuelta a una velocidad
5 que varía de alrededor de 0,03 mg de A/hora hasta alrededor de 8 mg de A/hora; más preferiblemente desde alrededor de 0,06 mg de A/hora hasta 3 mg de A/hora; y más preferiblemente desde alrededor de 0,10 mg de A/hora hasta
10 alrededor de 1 mg de A/hora.

En particular, la presente invención proporciona un procedimiento para reducir la adicción a la nicotina o ayudar en el cese o reducción del uso del tabaco en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente
15 de una cantidad tanto de la forma de dosificación de liberación controlada como de la forma de dosificación de liberación inmediata de 1, que es eficaz para reducir la adicción a la nicotina o para ayudar al cese o reducción del uso del tabaco. La invención proporciona
20 específicamente un procedimiento en el que la forma de dosificación LC o LI comprende tanto la sal L-tartrato como la sal citrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

La presente invención proporciona además un
25 procedimiento para el tratamiento de un trastorno o estado

seleccionado entre enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, piodermia gangrenosa, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, distonía espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue
5 celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, síndrome del desfase horario, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad,
10 arritmias cardíacas, hipersecreción de ácido gástrico, úlceras, feocromocitoma, parálisis supranuclear progresiva, dependencias químicas y adicciones; dependencias o adicciones a la nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos, opioides o
15 cocaína; cefaleas, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática (TBI), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi infarto, declive cognitivo relacionado con la edad,
20 epilepsia, epilepsia de ausencia pequeño mal, demencia senil del tipo Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) y síndrome de Tourette en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo la administración al
25 paciente de una cantidad tanto de la forma de dosificación

7A

de liberación controlada como de la forma de dosificación de liberación inmediata de 1, que es eficaz en el tratamiento de dichos trastornos o estados. La invención proporciona específicamente un procedimiento tal, en el

5 que la forma de dosificación LC o LI comprende tanto la sal L-tartrato como la sal citrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas para conseguir esas

10 velocidades de administración. En particular, la presente invención se refiere a formas de dosificación de 1 que comprenden medios de administración tales como matrices hidrófilas, matrices hidrófobas, sistemas osmóticos, multiparticulados, formas de dosificación controlada de

15 recubrimiento permeable, supositorios, sistemas bucales, sistemas transdérmicos y sistemas implantables. Entre los sistemas osmóticos, una forma de dosificación particularmente preferida es un sistema de tecnología de membrana asimétrica (como se describe en patentes de

20 Estados Unidos N^{os} 5.612.059 y 5.698.220, cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia).

La presente invención proporciona además procedimientos de administración que dan como resultado una reducción de la náusea como efecto adverso cuando el

25 compuesto 1 se dosifica a los pacientes empezando con un -

15

curso de tratamiento con la forma de dosificación LC, seguido de un curso de tratamiento con una forma de dosificación LI.

Tal y como se usa en este documento, una forma de dosificación de "liberación inmediata"(LI) se refiere a una forma de dosificación que cuando se administra oralmente proporciona el fármaco en una forma disponible para ser absorbido sustancialmente en alrededor de una hora.

Un sistema de "matriz" se refiere a una forma de dosificación LC particular donde el fármaco está mezclado con excipientes, a menudo en forma comprimida o extruida, de forma que la liberación del fármaco de la forma de dosificación está controlada mediante una combinación de erosión y difusión. El control de la erosión en la liberación del fármaco conlleva la eliminación lenta del material de la matriz mediante los fluidos gastrointestinales para exponer y liberar gradualmente el fármaco de la matriz. El control de la difusión en la liberación del fármaco conlleva la difusión del fármaco soluble a través de la malla de los excipientes de la matriz de una manera controlada. En la práctica, muchas formas de dosificación de matriz conllevan cierto grado de combinación de los dos mecanismos.

Una "matriz hidrófila" es una forma de dosificación LC de matriz donde polímeros solubles en agua o dispersables en agua forman una malla que contiene el fármaco. La velocidad con la que se produce la difusión del fármaco a la superficie de la forma de dosificación y la velocidad con la que la matriz se deshace controlan la velocidad a la que el fármaco se hace disponible para el sistema gastrointestinal.

Una "matriz hidrófoba" es una forma de dosificación LC de matriz donde materiales insolubles en agua o sólo parcialmente solubles en agua disminuyen la velocidad a la que el fármaco es expuesto al entorno fluido del sistema gastrointestinal, controlando así la velocidad a la que el fármaco se hace disponible para la absorción.

Un sistema LC de "recubrimiento permeable" se refiere a distintos recubrimientos en comprimidos o en particulados que actúan como barreras impidiendo la salida del fármaco fuera del comprimido o impidiendo que el agua alcance al fármaco. Estos recubrimientos incluyen recubrimientos entéricos que se convierten en permeables cuando el pH aumenta al salir una forma de dosificación del estómago. Los ejemplos de dichos recubrimientos incluyen Eudragits™ vendido por Rohm GmbH Pharma Polymers (Darmstadt, Alemania) y ftalato ácido de acetato de celulosa (CAP) vendido por Eastman Chemical (Kingsport,

M

TN). Un grupo de dichos sistemas LC recubiertos incluye los sistemas osmóticos. Tales formas de dosificación LC incluyen una membrana semipermeable rodeando un núcleo de fármaco que contiene presión osmótica suficiente para 5 conducir el agua a través de la membrana en el sistema gastrointestinal. La presión osmótica puede entonces forzar al fármaco a salir del núcleo a través de orificios producidos *in situ* o preformados o a través de poros en el recubrimiento. Dichos sistemas incluyen a menudo la 10 adición de agentes (osmoagentes) diseñados para aumentar la presión osmótica en el núcleo. En G. Santus y R.W. Baker, *J. Control. Rel.*, 1995, 35, 1-21 se encuentra una revisión que describe dichos sistemas.

El término "tecnología de membrana asimétrica", 15 abreviadamente AMT, describe un sistema LC osmótico particular donde el recubrimiento se hace poroso mediante un proceso de separación de fase durante la operación de recubrimiento, como se describe en las patentes de Estados Unidos N^{os} 5.612.059 y 5.698.220, cuyos contenidos se 20 incorporan en este documento como referencia.

Los "sistemas de liberación transdérmicos" son dispositivos de liberación de fármaco diseñados para proporcionar un fármaco sistémico a un paciente a través de la piel. Dichos sistemas incluyen normalmente una capa

de material que contiene el fármaco sobre un soporte con un adhesivo para unir el material a la piel del paciente.

Los "sistemas de liberación bucal" son formas de dosificación que proporcionan un procedimiento para la
5 absorción del fármaco a través del tejido bucal (en el interior de la mejilla).

Una "forma de liberación retardada" es una forma de dosificación de fármaco de liberación controlada donde un fármaco y los excipientes apropiados se inyectan
10 subcutánea o intramuscularmente y forman una masa (matriz) que suministra lentamente el fármaco a la circulación sistémica.

El fármaco, 1, para los propósitos de la presente invención se refiere al fármaco de la patente principal y
15 a todas las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "mg de A" se refiere al número de miligramos de fármaco activo basándose en la forma básica libre del fármaco.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química, física, y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado.

7d

El término "ingrediente activo" se refiere a un compuesto activo terapéuticamente, así como a cualquier profármaco del mismo y a las sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto y de los profármacos.

El término "periodo de tiempo apropiado" o "periodo de tiempo adecuado" se refiere al periodo de tiempo necesario para conseguir un efecto o resultado deseado. Por ejemplo, una mezcla puede mezclarse hasta que se alcanza una distribución de potencia que está dentro de un intervalo cualitativo aceptable para una aplicación o utilidad determinada de la mezcla mezclada.

Como se usa en este documento, el término "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" se refiere a una unidad discreta físicamente que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria o dosificación unitaria puede estar en forma de comprimido, cápsula, bolsita, etc. referidos en este documento como "forma de dosificación unitaria".

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la patente de Estados Unidos N°6.410.550, cuyo contenido se incluye en este documento como referencia, se describen procedimientos para sintetizar el compuesto 1, y la resolución de las mezclas racémicas del mismo se

80

describe en el documento W001/62736. De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas LC de 1 pueden administrarse preferiblemente en dosis que varían entre alrededor de 0,1 mg de A hasta alrededor de 6 mg de A por día, más preferiblemente entre alrededor de 0,5 a 4 mg de A/día, y más preferiblemente entre alrededor de 1 a alrededor de 4 mg de A por día en una sola dosis o en dosis divididas, aunque estas dosis necesariamente variarán dependiendo del peso y estado del paciente tratado. Dependiendo de la respuesta individual, niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía mayores sin que se produzca ningún efecto secundario perjudicial.

Aunque cualquier forma de 1 aceptable farmacéuticamente puede usarse según la presente invención, es preferible usar una forma salina del fármaco. Una forma salina del fármaco preferida particularmente es la sal L-tartrato del mismo.

Para controlar la náusea usando una forma de dosificación LC de 1, la velocidad de liberación del fármaco debe ser aquella para la que el fármaco se introduce en el sistema gastrointestinal en una forma disponible para la absorción del fármaco a una velocidad

88

significativamente más lenta que la de la forma de dosificación LI. Al usar en un ensayo clínico dosificaciones LI divididas, se encontró que cuando el fármaco se liberó a una velocidad correspondiente a
5 aproximadamente de 12 mg de A/hora (para una dosis total de 3 mg de A), la incidencia de los informes de nausea superó el 50% de los pacientes analizados. En contraste, a una velocidad de dosificación correspondiente a aproximadamente 8 mg de A/hora (para una dosis total de 2
10 mg de A), el nivel de incidencia de la nausea cayó al 13%. Esto determina por tanto un límite superior de 8 mg de A/hora para la velocidad de administración del fármaco necesaria para reducir la nausea en una forma de dosificación LC. En vista de la presente invención, se
15 anticipan incluso mayores mejoras en la reducción de la nausea usando velocidades de liberación más lentas. Puede esperarse generalmente que las formas de dosificación LC orales desarrollen no más de alrededor de 18 horas de absorción del fármaco, dependiendo de la movilidad de la
20 forma de dosificación para el paciente. Se anticipa que la dosis total requerida para el fármaco es de alrededor de 0,5 mg de A a 6 mg de A por día en función de los niveles del fármaco en sangre necesarios para la eficacia. En función de esto, el límite inferior en la velocidad de
25 administración del fármaco es de aproximadamente 0,03 mg

82

de A/hora. Aunque estos extremos proporcionarían con certeza los beneficios descritos en la presente invención, los inventores han encontrado que para conseguir los niveles sanguíneos terapéuticos deseados y manteniendo la
5 reducción de la náusea, el fármaco ha de administrarse a una velocidad entre aproximadamente de 0,06 y 3 mg de A/hora, y más preferiblemente entre 0,1 y 1 mg de A/hora.

Se han encontrado diferentes medios que producen dicho sistema LC para conseguir la velocidad de
10 administración del fármaco deseada. Uno de estos medios es una matriz. En particular se puede preparar de acuerdo con esta invención, un comprimido matriz o multiparticulados matriz de 1. En el caso de los multiparticulados, la presentación final de la forma de dosificación puede
15 hacerse añadiendo los particulados a una cápsula o proporcionando una bolsita u otra presentación similar. Estas formas de dosificación matriz pueden formarse usando técnicas tradicionales tales como compresión con una prensa de comprimidos o por procesos tales como la
20 extrusión o la congelación en fundido. Para 1 son apropiados dos tipos de formas de dosificación de matriz: hidrófila e hidrófoba. Una formulación de matriz hidrófila consiste generalmente en mezclas de polímeros solubles en agua de alto y bajo peso molecular. En particular, estos
25 materiales de matriz consisten en combinaciones de

93

diferentes pesos moleculares de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), óxido de polietileno (PEO), hidroxipropilcelulosa (HPC), poliacrilatos, alginato, goma de xantan y otros polímeros similares. Los polímeros particularmente preferidos incluyen HPMC y PEO. Una formulación particularmente preferida consiste en una mezcla de HPMC comercializada bajo el nombre comercial de K4M Methocel™ (disponible en Dow Corp., Midland, MI) y fosfato cálcico dibásico bajo el nombre comercial de D-tab™ (disponible en Rhodia Inc., Cranbury, NJ). Se pueden preparar formulaciones de 1 de matriz hidrófoba usando materiales hidrófobos para disminuir la velocidad a la que el agua entra en contacto con 1, respectivamente. Los materiales hidrófobos particularmente preferidos incluyen cera carnauba, gliceril behenato y ácido esteárico. Se apreciará, sin embargo, por aquellos versados en la técnica que otros materiales ceruminosos similares funcionarán de una forma equivalente.

Las formas de dosificación osmóticas pueden aportar también la velocidad de liberación deseada para 1. Los ejemplos de dichas formas de dosificación se describen en G. Santus y R. W. Baker, *J. Control. Rel.*, 1995, 35, 1-21, incorporados como referencia en este documento. Una forma de dosificación osmótica particularmente preferida para 1 está en la forma de sistema AMT, como se describe por

BA

ejemplo en las patentes de Estados Unidos N^{os} 5.612.059 y 5.698.220. (Véase también, S.M. Herbig, *J. Control. Rel.*, 1995, 35, 127-136). Dichos sistemas proporcionan un buen control de la liberación del fármaco a través del sistema gastrointestinal. Los inventores han encontrado que las formulaciones preferidas consisten en núcleos hechos a partir de sales L-tartrato del fármaco, manitol, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y estearato magnésico. Estos núcleos pueden prepararse por compresión directa, granulación en húmedo (con un granulador de húmedo de alto o bajo cizallamiento o un granulador de lecho fluido), granulación por extrusión, rotogranulación o compactación con rodillo. La compactación con rodillo se prefiere especialmente debido a su capacidad para prevenir la segregación del fármaco al mismo tiempo que mantiene la estabilidad del fármaco (en contraste con las granulaciones acuosas en húmedo que pueden dar lugar a la formación de hidratos del fármaco). Los comprimidos pueden prepararse en prensas de comprimidos convencionales (rotatorias). Los núcleos de los comprimidos se recubren después usando un recubridor de bandeja. El recubrimiento consiste ventajosamente en una mezcla de acetato de celulosa (AC) y polietilenglicol (PEG) recubierto de acetona y agua. La proporción de los componentes se selecciona de forma que la combinación AC/PEG produzca un

recubrimiento semipermeable y poroso que administre el fármaco a través de los poros en el tracto gastrointestinal a la velocidad deseada. Más preferiblemente, la relación de AC / PEG se elige de forma que el PEG está en una sola fase con el AC ya que se encontró que si el PEG estaba en una fase separada daba lugar a la degradación del fármaco a temperaturas elevadas en la forma de dosificación final. La compatibilidad de fases puede determinarse para el propósito de esta invención usando un calorímetro de barrido diferencial convencional para la mezcla deseada de AC a PEG. La ausencia de una transición a la fusión del PEG entre 30°C y 50°C es una indicación de una única fase y, por lo tanto, una indicación de que tal relación formará una película preferida. Es por lo tanto más preferible que la relación AC/PEG permanezca por encima de aproximadamente 4.

Los sistemas LC noorales pueden producir también una reducción de la nausea manteniendo la eficacia tras la administración de 1. Estos sistemas incluyen supositorios, sistemas transdérmicos, sistemas bucales, sistemas de liberación retardada y dispositivos implantables. Con el fin de producir una reducción de la nausea, estos dispositivos deben presentar un comportamiento de liberación controlada como se describió previamente. Una

26

forma de dosificación nooral particularmente preferida es la forma de dosificación transdérmica.

Con todas las formas de dosificación LC, el fármaco se libera preferiblemente a una velocidad entre
5 aproximadamente 0,06 y 3 mg de A/hora; y más preferiblemente entre 0,1 y 1 mg de A/hora. La preferencia para la presente invención puede determinarse mediante tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro*. En particular, se prefiere que la media de la C_{max} inicial se reduzca para
10 conseguir un valor del 10 al 80% de la media conseguida con una administración de bolo LI inicial; se prefiere más entre el 30 y 70%. Para el T_{max} se prefiere un aumento de por lo menos un 50% en la media del T_{max} inicial para una forma de dosificación LC comparada con la media de un bolo
15 LI inicial. Las formas de dosificación preferidas para la presente invención proporcionan el 50% en peso de la dosis total en solución entre alrededor de 1 y 15 horas; más preferiblemente entre 2 y 10 horas.

Los sistemas LC para la presente invención pueden
20 implicar un periodo de retraso o desfase entre la administración de la dosis y el momento en que el fármaco está disponible para la absorción. Dichos retrasos pueden ser temporales o estar relacionados con la posición en el tracto gastrointestinal. Estos sistemas serán eficaces
25 para los propósitos de la presente invención siempre que

61

una vez que ellos empiecen a proporcionar el fármaco para la absorción, la velocidad caiga dentro de los límites descritos anteriormente. Un sistema de liberación retardada preferido particularmente es un comprimido de recubrimiento entérico o un material multiparticulado. Los sistemas entéricos preferidos pueden prepararse mediante comprimidos o material multiparticulados recubiertos con materiales como acetato ftalato de celulosa o poliacrílicos entéricos como los comercializados bajo la marca Eudragit (disponible en Rohm Pharmaceuticals).

Las formulaciones útiles para la presente invención pueden prepararse usando una amplia variedad de materiales y procesos conocidos en la técnica. Los inventores han encontrado, sin embargo, que la presencia de carbohidratos reductores es perjudicial para la estabilidad del fármaco durante su almacenamiento. En particular se prefieren las formulaciones LC con menos del 20% en peso de carbohidratos reductores; se prefieren más todavía las formulaciones LC con menos del 10% en peso de carbohidratos reductores; y las más preferidas son las formulaciones LC con menos del 5% en peso de carbohidratos reductores. Un azúcar reductor particular que se evita preferiblemente es la lactosa.

Para la preparación de las formas de dosificación de liberación controlada e inmediata el ingrediente activo



puede usarse per se o en la forma de su sal, solvato y/o hidrato farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácido no tóxicas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los derivados salinos apropiados incluyen haluros, tiocianatos, sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, arilsulfonatos, alquilsulfatos, fosfonatos, fosfatos monoácidos, fosfatos diácidos, metafosfatos, pirofosfonatos, alcanoatos, cicloalquilalcanoatos, arilalcanoatos, adipatos, alginatos, aspartatos, benzoatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, lactatos, maleatos, nicotinatos, oxalatos, palmitatos, pectinatos, picratos, pivalatos, succinatos, tartratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, digluconatos, trifluoroacetatos, y similares.

La composición farmacéutica final en forma de dosificación unitaria (por ejemplo comprimido, cápsula, o bolsita) y luego se empaqueta para su distribución. La etapa de procesamiento variará dependiendo de la forma particular de dosificación unitaria. Por ejemplo, un comprimido se comprime generalmente bajo presión hasta una forma deseada y una cápsula o bolsita emplea una simple operación de rellenado. Aquellos expertos en la técnica conocerán perfectamente los procedimientos usados para la

fabricación de las distintas formas de dosificación unitaria.

La mezcla activa de una forma de dosificación de liberación inmediata incluye generalmente uno o más
5 excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios y propósito para los que se aplica el ingrediente activo. En general, una formulación de comprimido de liberación inmediata incluye materiales
10 tales como diluyentes, ligantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, disgregantes y mezclas de los mismos. Aunque muchos excipientes son conocidos por los expertos en la técnica, los inventores han encontrado que sólo un subgrupo de ellos da lugar a las formulaciones más
15 estables. En particular, los inventores han encontrado que las formulaciones preferidas contienen menos de aproximadamente un 20% en peso de carbohidratos reductores. Los carbohidratos reductores son azúcares, y sus derivados, que contienen un grupo aldehído o cetona
20 libre capaz de actuar como agente reductor a través de la donación de electrones. Los ejemplos de carbohidratos reductores incluyen monosacáridos y disacáridos y más específicamente incluyen lactosa, glucosa, fructosa, maltosa y otros azúcares similares. Los inventores han
25 encontrado además que las formulaciones que contienen

90

fosfato dicálcico son particularmente estables. Más específicamente, las formulaciones estables se producen con más de alrededor de un 20% en peso de fosfato dicálcico. Otros excipientes aceptables incluyen almidón, manitol, caolín, sulfato cálcico, sales inorgánicas (por ejemplo cloruro sódico), derivados de la celulosa en polvo, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, carbonato magnésico, óxido de magnesio, poloxámeros tales como óxido de polietileno y hidroxipropilmetilcelulosa.

Para asegurar la uniformidad de contenido de la mezcla, se utiliza preferiblemente un tamaño de partícula de la sustancia farmacológica de diámetro medio volumétrico menor o igual a aproximadamente 30 micrómetros. Los diluyentes preferidos son celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel® PH200, PH102, o PH101 disponibles en FMC Pharmaceutical, Philadelphia, PA) y fosfato cálcico dibásico, o fosfato dicálcico, (por ejemplo A-Tab® disponible en Rhodia, Chicago Heights, IL). El tamaño medio de partícula para la celulosa microcristalina varía generalmente desde alrededor de 90 μm hasta alrededor de 200 μm . Las calidades apropiadas para el fosfato dicálcico incluyen las anhidro (alrededor de 135 a 180 μm de media, disponible en PenWest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY o Rhodia, Cranbury, NJ), y dihidrato (alrededor de 180 μm , disponible en PenWest Pharmaceuticals Co., Patterson, NY o

as

Rhodia, Cranbury, NJ). Generalmente la celulosa microcristalina está presente en una cantidad entre aproximadamente un 10% en peso y aproximadamente un 70% en peso y el fosfato dicálcico está presente en una cantidad entre aproximadamente un 10% en peso y aproximadamente un 50% en peso, más preferiblemente, la celulosa microcristalina está presente en una cantidad entre aproximadamente un 30%-70% en peso; y el fosfato dicálcico está presente en una cantidad de aproximadamente un 20-40% en peso.

Si se desea, se puede añadir un ligante. Los ligantes apropiados incluyen sustancias tales como celulosas (por ejemplo celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y hidroximetilcelulosa), polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, almidón, gomas naturales y sintéticas (por ejemplo acacia, alginatos, y goma arábiga) y ceras.

Un lubricante es usado típicamente en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen al troquel. Los lubricantes apropiados incluyen estearato cálcico, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral ligero, estearato de magnesio, aceite mineral, polietilenglicol, benzoato sódico, lauril sulfato

A2

de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, talco y estearato de cinc. Un lubricante preferido es el estearato de magnesio. El estearato de magnesio está presente generalmente en una cantidad entre alrededor del 5 0,25% en peso y alrededor del 4,0% en peso.

También se pueden añadir disgregantes a la composición para romper la forma de dosificación y liberar el compuesto. Los disgregantes apropiados incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa sustituida con un alquilo inferior, polacrilina potásica, almidón, almidón pregelatinizado, y alginato de sodio. De 15 estos, la croscarmelosa de sodio y el glicolato sódico de almidón son las preferidas, siendo la croscarmelosa sódica la más preferida. La croscarmelosa sódica está presente generalmente en una cantidad entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 6,0% en peso. La cantidad de 20 disgregante incluida en la forma de dosificación dependerá de varios factores, entre los que se incluyen las propiedades de la dispersión, las propiedades del porosigén (discutidas más adelante), y las propiedades del disgregante seleccionado. Generalmente, el disgregante 25 comprenderá, entre el 1% en peso y el 15% en peso,

Q3

preferiblemente entre el 1% y el 10% en peso de la forma de dosificación.

Los ejemplos de agentes de deslizamiento incluyen dióxido de silicio, talco y almidón de maíz.

5 Un recubrimiento de película en la forma de dosificación de liberación inmediata puede facilitar su ingestión, reducir su sabor u olor desagradable durante su administración, mejorar la fotoestabilidad a través del uso de un agente de opacidad, mejorar la apariencia,
10 reducir la fricción durante el empaquetamiento de alta velocidad, o puede actuar de barrera entre sustancias incompatibles (G. Cole, J. Hogan, y M. Aulton, Pharmaceutical Coating Technology, Taylor y Francis Ltd., Ch. 1, 1995). Los inventores han encontrado que cuando se
15 usan, los recubrimientos que contienen mayoría de polímeros celulósicos proporcionan una estabilidad química superior al fármaco. Celulósicos son los polímeros derivados de la celulosa. Ejemplos de polímeros incluyen los celulósicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa,
20 hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, metilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio. Un polímero preferido es la hidroxipropilmetilcelulosa. Los recubrimientos de la presente invención comprenden un polímero, un agente de
25 opacidad, un plastificante, un diluyente/excipiente

AH

farmacéuticamente aceptables y opcionalmente un colorante. Un agente de opacidad es un excipiente que ayuda a disminuir la transmisión de luz a través del recubrimiento al núcleo del comprimido. Los ejemplos de agentes de opacidad incluyen dióxido de titanio y talco. Un agente de opacidad preferido es el dióxido de titanio. Un plastificante es un material que disminuye la temperatura de transición del cristal del polímero, mejorando típicamente las propiedades físicas. Los ejemplos de plastificantes incluyen alcoholes polihídricos tales como el glicerol y polietilenglicoles, y los ésteres acetato como triacetato de glicerilo (triacetina) y citrato de trietilo. Opcionalmente, las composiciones de la presente invención pueden incluir un colorante. Dichos colorantes están disponibles en un número de vendedores comerciales y son bien conocidos para aquellos expertos en la técnica. Las formulaciones de recubrimiento particularmente preferidas comprenden HPMC, triacetina y dióxido de titanio o HPMC, PEG y dióxido de titanio.

Para conseguir una distribución uniforme del fármaco en una mezcla antes de la producción del comprimido o cápsula se han inventado dos procedimientos. En el primer procedimiento se usa un proceso de dilución geométrica. En este proceso se prepara una premezcla del fármaco y una porción de los excipientes y posteriormente se diluye de

95

nuevo con el resto de los excipientes en 2-5 pasos adicionales. En el primer paso de dilución se mezcla el fármaco con el 10-30% en peso del excipiente/s. En la segunda dilución se diluye de nuevo la primera premezcla con un 10-40% en peso de excipiente/s. En la tercera a quinta diluciones se diluye de nuevo la segunda mezcla de dilución con el 10-75% en peso de excipiente/s para formar la mezcla final. Un esquema de dilución preferido implica primero la dilución del fármaco con el fosfato dicálcico en dos incrementos, combinándolo después con una mezcla de los excipientes restantes.

El segundo proceso para conseguir una distribución uniforme del fármaco implica la mezcla de la formulación con un nivel de tundición particular. Los inventores han encontrado inesperadamente que un cizallamiento demasiado alto o bajo da como resultado una uniformidad y potencia total pobres. Los inventores han encontrado que el cizallamiento deseado se consigue usando o bien una mezcladora de bandeja o bien una mezcladora de alto cizallamiento que opere a condiciones de tundición bajas (menos de 200 rpm). El tiempo de mezcla típico para la mezcla en la mezcladora de bandeja es desde alrededor de 20 minutos hasta alrededor de 30 minutos. Aunque se pueden usar tiempos mayores de mezcla que 30 minutos, se debe tener cuidado para no desmezclar la mezcla. Después del

ab

paso inicial de mezcla, la mezcla activa puede ser tamizada usando una trituradora cónica (Comil 197, Quadro Engineering, Inc., Waterloo, Ontario, Canada) provista de una malla de 0,8 mm. El lubricante se añade después a la
5 mezcla activa y se mezcla durante unos 3 minutos en la cubierta doble tipo "V" o en la mezcladora de bandeja antes de la granulación en seco.

Los procesos descritos anteriormente proporcionan una mezcla eficaz y una distribución más uniforme del
10 ingrediente activo sin una degradación significativa del ingrediente activo; sin embargo, la pérdida de ingrediente activo debido a segregación o adherencia del compuesto a las superficies metálicas del equipo (por ejemplo las mallas y superficies del recipiente) supuso un reto
15 adicional especialmente para las formulaciones de baja dosificación (por ejemplo menos de 4 mg por dosis unitaria). Los inventores han encontrado una tercera forma para conseguir unas potencias aceptables en la mezcla que implica el uso de un excipiente abrasivo como el fosfato
20 dicálcico. Más específicamente, las formulaciones preferidas contienen un 10-50% en peso de fosfato dicálcico.

La composición farmacéutica puede usarse para producir formas de dosificación unitarias que contienen
25 alrededor de 0,1 mg a alrededor de 10,0 mg de ingrediente

97

activo por cada dosificación unitaria, preferiblemente, alrededor de 0,2 mg a alrededor de 5,0 mg de ingrediente activo por dosificación unitaria. El tamaño del comprimido (es decir, la forma de dosificación unitaria) está típicamente entre alrededor de 100 mg y 600 mg.

Los comprimidos se preparan generalmente mediante compresión en una prensa rotatoria. Sin embargo, el procedimiento particular empleado para la formación de comprimidos no es limitante y es bien conocido para aquellos expertos en la técnica. Después de la formación de los comprimidos, estos a menudo se recubren con uno o más recubrimientos. El comprimido puede recubrirse con un recubrimiento para enmascarar el sabor, para actuar como un sellador y/o para actuar como un receptor para la impresión de un logotipo o una marca comercial en la superficie del comprimido. Alternativamente, el comprimido puede recubrirse con un agente(s) protector(es) formador de película para modificar las propiedades de disolución del comprimido. Por ejemplo, el comprimido puede recubrirse con un recubrimiento formador de película que resiste la disolución durante un periodo de tiempo predecible dando así como resultado una liberación retardada o prolongada del ingrediente activo. Entre los agentes protectores formadores de película más apropiados se incluyen las celulosas (por ejemplo

ad

hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa), polivinilpirrolidona, y copolímeros de acrilato de etilo-metacrilato de metilo. Las formulaciones del recubrimiento pueden también incluir aditivos tales como los agentes plastificantes (por ejemplo polietilenglicol o triacetina), conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y otros aditivos conocidos que aportan una presentación elegante al fármaco. Una formulación de recubrimiento preferida contiene un 40-70% en peso de polímero(s) celulósico(s). Preferiblemente, el recubrimiento acuoso de la forma de dosificación de liberación inmediata de la presente invención comprende Opadry® (YS-1-18202-A) y Opadry Clear® (YS-2-19114-A) fabricados por Colorcon, West Point, Pennsylvania. Opadry®, útil como cobertura opaca de opacidad, contiene hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, y polietilenglicol o triacetina. Opadry Clear®, útil como cobertura pulida, contiene hidroxipropilmetilcelulosa y triacetina.

Los inventores han encontrado que las formulaciones preferidas consisten en núcleos hechos de la sal L-tartrato del fármaco, manitol, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y estearato de magnesio. Las formulaciones más preferidas consisten en núcleos hechos de sal L-tartrato del fármaco, celulosa microcristalina,

99

fosfato dicálcico y estearato de magnesio. Las formulaciones todavía más preferidas consisten en núcleos hechos de sal L-tartrato del fármaco, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Estos núcleos pueden prepararse mediante compresión directa, granulación en húmedo (con un granulador de húmedo de alto o bajo cizallamiento o un granulador de lecho fluido), granulación por extrusión, rotogranulación o compactación con rodillo. La compactación con rodillo es especialmente preferida debido a su capacidad para prevenir la segregación del fármaco, mientras que mantiene al mismo tiempo la estabilidad del fármaco (en contraste con las granulaciones acuosas en húmedo que pueden dar lugar a la formación de hidratos del fármaco). Los comprimidos pueden prepararse en prensas de comprimidos convencionales (rotatorias). Los núcleos de los comprimidos se recubren posteriormente con un aparato de cobertura de bandeja. El recubrimiento preferido consiste en una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol o triacetina, y opcionalmente un colorante.

Alternativamente, con la mezcla farmacéutica activa se pueden rellenar cápsulas de cubierta dura, también llamadas cápsulas de llenado en seco (DFC). La formulación

y el proceso de fabricación de la cápsula son similares a los procesos de formulación y fabricación de núcleo de comprimido ya descritos. Una cápsula de cubierta dura puede estar formada por gelatina y agua o
5 hidroxipropilmetilcelulosa, agua y un agente gelificante (goma gelan o carragena).

La composición farmacéutica (o formulación) se puede envasar de diversas formas. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un recipiente que contiene la
10 composición farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes apropiados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales como las botellas(plástico y vidrio), bolsitas, paquetes de blister de lámina, y similares. El recipiente puede también
15 incluir un montaje a prueba de manipulaciones imprudentes para prevenir el acceso imprudente al contenido del envase. Además, el recipiente tiene pegada típicamente una etiqueta que describe los contenidos del recipiente y cualquier advertencia o instrucción apropiadas.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto 1 descritas en este documento son útiles en el tratamiento o prevención de, entre otras, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo pero sin limitarse a colitis ulcerosa, piodermia gangrenosa y enfermedad de
25 Crohn), síndrome del intestino irritable, distonía

101

espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, síndrome del desfase horario, esclerosis lateral

5 amiotrófica (ALS), disfunción cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de ácido gástrico, úlceras, feocromocitoma, parálisis supranuclear progresiva, dependencias químicas y adicciones (por ejemplo dependencias o adicciones a la

10 nicotina (y/o productos del tabaco), alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos, opioides o cocaína), cefaleas, migrañas, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, (TBI), trastorno obsesivo compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia tardía,

15 hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multi infarto, declive cognitivo relacionado con la edad, epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia pequeño mal, demencia senil del tipo Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), trastorno de hiperactividad y déficit de

20 atención (ADHD) y síndrome de Tourette.

De esta forma, las formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto 1 y los procesos descritos en este documento pueden usarse en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas

25 anteriormente.

102

Se puede administrar a un humano que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz del medicamento fabricado. Como se usa en este documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de ingrediente activo que es capaz de inhibir o prevenir los diversos estados patológicos o síntomas de los mismos y secuelas, referidos anteriormente. Los términos "inhibir" o "inhibiendo" se refieren a la prohibición, tratamiento, alivio, mejora, parada, restricción, retraso o reversión de la progresión, o reducción de la gravedad de un estado patológico o síntoma relacionado o resultante del estado respectivo que está siendo tratado. Las formulaciones farmacéuticas pueden usarse como tales para ambas administraciones médicas, la terapéutica (aguda o crónica) y/o profiláctica (prevención), según sea apropiado. La dosis, frecuencia y duración variarán dependiendo de factores como la naturaleza y gravedad del estado que está siendo tratado, la edad y salud general del receptor y la tolerancia del receptor al ingrediente activo. La composición farmacéutica o medicamento se puede administrar en una única dosis cada día, en múltiples dosis durante el día o incluso en una dosis semanal. El régimen puede durar desde alrededor de 2-3 días hasta varias semanas o más. Típicamente, la composición se administra a un paciente

103

humano una vez o dos veces al día con una dosificación unitaria de alrededor de 0,25 mg a alrededor de 10,0 mg, pero la dosificación anterior puede variarse apropiadamente dependiendo de la edad, peso corporal y estado médico del paciente y el tipo de administración.

Los ejemplos siguientes se aportan con propósitos ilustrativos y no deben constituir un límite al alcance de la presente invención.

La siguiente lista de materiales usados en los ejemplos puede prepararse o adquirirse a partir de la fuente correspondiente:

Compuesto 1 (sal L-tartrato) puede prepararse mediante los procedimientos descritos en las solicitudes de patente WO9935131A1 o WO0162736A1, incorporadas en este documento como referencia.

Celulosa microcristalina (Avicel™ PH200) disponible en FMC Pharmaceutical (Philadelphia, PA).

Manitol (granular 2080) disponible en SPI Polyols, Inc. (New Castle, DE).

Fosfato dicálcico, anhidro, (A-tab™) disponible en Rhodia Inc. (Chicago, Heights, IL).

Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol™) disponible en FMC BioPolymer (Philadelphia, PA).

Glicolato sódico de almidón (Explotab™) disponible en Penwest (Patterson, NJ).

10A

Dióxido de silicio coloidal, (Cab-O-Sil™) disponible en Cabot Corporation (Boston, MA).

Celulosa microcristalina silicificada (ProSolv™) disponible en Penwest (Patterson, NJ).

5 Hidroxipropilcelulosa (Klucel™) disponible en Hercules, Inc. (Hopewell, VA).

Lactosa anhidra, disponible en Quest International (Norwich, NY).

10 Estearato de magnesio, fuente animal o vegetal, disponible en Mallinckrodt (St. Louis, MO).

Recubrimientos de película, Opadry™ disponibles en (Colorcon, West Point, PA).

Acetato de celulosa (398-10 NF) disponible en Eastman Chemicals (Kingsport, TN).

15 Polietilenglicol (PEG3350) disponible en Union Carbide Corp. (subsidiario de Dow Chemical Co., Midland, MI).

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, K4M, methocel™) disponible en Dow Chemical Co., Midland, MI.

EJEMPLO 1

20 Preparación de una forma de dosificación LC AMT para la sal L-tartrato de 1

Se preparó un lote de 3 Kg de granulación de comprimido como sigue: 450 g de celulosa microcristalina y 1602 g de fosfato cálcico dibásico se mezclaron en una
25 mezcladora tipo V de 9,087 l 10 minutos. La mitad de la

VS

mezcla se descargó en una bolsa de polietileno, dejando la mitad restante en la mezcladora. A una botella de vidrio de 1250 cc se le añadieron 450 g de manitol y 10,3 g del fármaco. La mezcla se mezcló usando una mezcladora TurbulaTM (disponible en Geln Mills Inc., Clifton, NJ). Este material se añadió a la mezcladora tipo V que contenía los materiales anteriormente enumerados. Se añadieron 450 g adicionales de manitol a la botella seguido de 5 minutos de mezcla en Turbula para limpiar el fármaco de la botella. Este material se añadió también a la mezcladora tipo V, y la mezcla se combinó durante 20 minutos. El material que se había descargado en la bolsa de polietileno se añadió entonces a la mezcladora tipo V y la mezcla se mezcló durante 20 minutos adicionales. Después se añadió una parte alícuota de 22,5 g de estearato de magnesio a la mezcladora tipo V y la mezcla se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo TF-Mini (disponible en Vector Corp., Marion, IA) con rodillos DSP, usando una presión de rodadura de 30 Kg/cm², una velocidad del rodillo de 4,0 rpm y una velocidad de rotación de 15,6 rpm. Las tiras formadas fueron trituradas usando una trituradora M5A a 300rpm (disponible en Fitzpatrick Corp., Elmhurst, IL) con un tamiz de malla 18 raspadora Conidur. Después el polvo se colocó otra vez en la mezcladora tipo V, y se

106

añadieron otros 15 g de estearato de magnesio, seguidos de 5 minutos adicionales de mezcla.

La granulación se convirtió en comprimido usando una prensa para comprimidos Kilian T100 (disponible en Kilian & Co. Inc., Horsham, PA) usando instrumentación SRC de 9/32" (11 mm) para formar comprimidos de 250 mg/comprimido (0,5 mg de A). La fuerza de precompresión usada fue de 2,8 KN, la fuerza de compresión principal fue de 8 KN, funcionando a 74 rpm con una velocidad de alimentación de las paletas de 20 rpm. Los comprimidos resultantes mostraron durezas de 7-9 Kp, con una friabilidad no medible.

Los comprimidos se recubrieron preparando primero una solución de recubrimiento que consistía en 538 g de acetato de celulosa y 134,5 g de PEG en 4506 g de acetona y 1547 g de agua. Los recubrimientos se llevaron a cabo usando un aparato Hicoater HCT-30EX (disponible en Vector Corp., Marian, IA). Se mantuvo una velocidad de pulverización de 20,0 g/min con una temperatura de salida de 28°C hasta que se consiguió el objetivo de peso del recubrimiento de 27,5% de ganancia. Los comprimidos se secaron después en bandejas en una estufa a 40°C durante 24 horas.

Los comprimidos mostraban un comportamiento in vitro de disolución independiente del pH usando una disolución

101

USP tipo II (37°C, paletas a 50 rpm, análisis mediante ensayo HPLC de potencia). El tanto por ciento de fármaco disuelto en función del tiempo en el medio de disolución fue como sigue: 2 horas, 1%; 5 horas, 8%; 8 horas, 35%; 10 horas, 52%; 12 horas, 65%; 16 horas, 81%; 24 horas, 95%. El sistema libera así 0,03 mg/hora después de un retraso de 5 horas.

EJEMPLO 2

Resultados del ensayo clínico de nauseas usando AMT a
10 partir del ejemplo 1

Al usar 1 en un estudio clínico de dosis única de la forma de dosificación LI con no fumadores en ayunas, la nausea se registró en el 50% de los sujetos (2/4) a una
15 dosis de 1 mg de A y 75% de los sujetos (3/4) a una dosis de 3 mg de A. En los estudios multidosis se toleró bien 1 mg de A al día; sin embargo, la persistencia de la nausea fue suficientemente mala (7/12 sujetos) con 2mg de A/día para que esta rama del estudio se interrumpiera. En un
20 ensayo de dosis única en fumadores sanos alimentados, la nausea o molestias similares se registraron en 2 de los 16 sujetos a los que se les dio la dosis máxima de 2 mg de A en forma de LI. En contraste, una dosis de 3 mg de A y 4 mg de A para la forma de dosificación AMT anterior dió
25 como resultado niveles de nausea similares a los vistos

con una dosis más baja de la forma de dosificación LI (2/16 para cada caso). En los estudios multidosis, los niveles de náusea para comprimidos AMT de 3mg de A fueron comparables con los comprimidos LI 1 mg de A administrados dos veces al día, y significativamente superiores a los comprimidos LI 2 mg de A administrados una vez al día.

EJEMPLO 3

Preparación de formas de dosificación LC AMT preferidas para la sal L-tartrato de 1

10 Se preparó un lote de 7 Kg de granulación de comprimido como sigue: 1050 g de celulosa microcristalina y 3340 g de fosfato cálcico dibásico se mezclaron en una mezcladora tipo V de 18,176 l durante 20 minutos. Se añadieron 2450 g de manitol y 71,8 g del fármaco a una
15 mezcladora tipo V de 9,088 l. La mezcla se mezcló durante 30 minutos. Este material se añadió a la mezcladora tipo V de 18,176 l (con la mezcla del primer proceso de mezcla) y la mezcla se mezcló durante 30 minutos (la mezcla puede usarse para limpiar la mezcladora para asegurar
20 transferencias completas). Después se añadió una parte alícuota de 52,5 g de estearato de magnesio a la mezcladora tipo V y la mezcla se mezcló durante 5 minutos. La mezcla se compactó con rodillo usando un compactador de rodillo TF-Mini con rodillos DSP, usando una presión de
25 rodada de 30kg/cm², una velocidad de rotación de 4,0 rpm y

una velocidad de 15 rpm dando como resultado tiras con un espesor de 0,06 a 0,08". Las tiras se trituraron a 300 rpm usando una trituradora M5A (disponible en Fitzpatrick Corp., Elmhurst, IL) con un tamiz de malla 18 raspadora
5 Conidur. Después se colocó de nuevo el polvo en la mezcladora tipo V, y se añadieron otros 35 g de estearato de magnesio, seguidos de 5 minutos adicionales de mezcla.

La granulación se comprimió usando una prensa de comprimidos Kilian T100 que usa instrumentación SRC
10 9/32" (11mm) para dar comprimidos de 250 mg/comprimido (1,5 mg de A). La fuerza de precompresión usada fue de 1,2 kN, la fuerza de compresión principal fue de 8 kN, funcionando a 74 rpm con una velocidad de alimentación de la paleta de 20 rpm. Los comprimidos resultantes mostraron durezas de
15 5-8 kp, no midiéndose friabilidad.

Los comprimidos se recubrieron preparando primero una solución de recubrimiento que consistía en 4095 g de acetato de celulosa y 405 g de PEG en 30,6 kg de acetona y 9,9 kg de agua. Los recubrimientos de 40.000-48.000
20 comprimidos por lote se llevaron a cabo usando un aparato Hicoater HCT-60 (disponible en Vector Corp., Marion, IA). Se mantuvo una velocidad de pulverización de 180 g/minuto con una temperatura de salida de 27°C hasta que se consiguió una ganancia del 13% en el peso del
25 recubrimiento objetivo del comprimido. Los comprimidos se

110

secaron entonces en bandeja en una estufa a 40°C durante 16 horas.

Los comprimidos mostraron un comportamiento *in vitro* de disolución independiente del pH usando una disolución USP tipo II (37°C, paleta a 50 rpm, análisis mediante ensayo HPLC de potencia). El porcentaje de fármaco disuelto en el medio de disolución en función del tiempo fue como sigue: 2 horas, 5%; 5 horas, 30%; 7 horas, 50%; 10 horas, 70%; 12 horas, 80%; 24 horas, 97%. Por tanto, el sistema libera 0,1 mg/hora después de un retraso de 2 horas.

EJEMPLO 4

Preparación de una forma de dosificación LC de matriz hidrófila para la sal L-tartrato de 1

HPMC K4M (45,000 g) y 50,575 g de fosfato cálcico dibásico se mezclaron en una botella durante 10 minutos mediante el sistema Turbula. Aproximadamente 10 g de esta mezcla se combinaron con 3,425 g de la sal L-tartrato de 1 y se mezclaron mediante Turbula durante 10 minutos. El polvo restante de la primera mezcla se añadió después al fármaco que contenía la mezcla y la combinación se mezcló mediante Turbula durante 20 minutos. Se añadió posteriormente estearato de magnesio (1,000 g) y la combinación se mezcló durante 3 minutos adicionales. Los comprimidos se prepararon usando una prensa Manesty™ F

H
H
H

(máquina de un solo punzón para comprimidos disponible en Manesty Corporation, Liverpool, UK) usando instrumentación SRC ¼". El peso medio del comprimido fue de 102 mg/comprimido correspondiente a 0,5 mg de A y la dureza del comprimido fue 5-7 kp. Los experimentos de disolución *in vitro* se llevaron a cabo usando jugos intestinales simulados (pH 6,8) a 37°C y usando jaulas con sumideros sobre los comprimidos y paletas rotando a 50rpm. La cantidad de fármaco disuelto a lo largo del tiempo se midió usando un ensayo HPLC de potencia como sigue: 2 horas, 59%; 4 horas, 85%; 8 horas, 94%; 16 horas, 97%. El sistema, por lo tanto, libera 0,10 mg/hora.

EJEMPLO 5

Preparación de una forma de dosificación LC de matriz hidrófoba para la sal L-tartrato de 1

Se hizo pasar una mezcla de 0,86 g de 1 y 42,25 g de manitol a través de un filtro n°30 y luego se mezcló por Turbula durante 2 minutos. Se añadieron cera carnauba (6,04 g) y ácido esteárico (0,61 g) a un bidón y se fundieron usando un baño de agua a 90°C. Durante la mezcla se añadió una mezcla de manitol y fármaco a la mezcla formada por la cera fundida y ácido esteárico. El material caliente se pasó después a través de un filtro de malla del número 20, y después se dejó enfriar durante una noche. El material se combinó con 0,09 g de dióxido de

silicio y se mezcló con Turbula durante 2 minutos. Se añadió después estearato de magnesio (0,17 g) seguido de 0,5 minutos adicionales de mezcla por Turbula. Los comprimidos se prepararon usando una prensa tipo F con instrumentación SRC 5/16" para dar un peso de comprimido de 200 mg (2 mg de A).

EJEMPLO 6

Proceso de selección basado en la estabilidad del comprimido y el rendimiento en la fabricación

Este ejemplo compara los procedimientos de compresión directa convencional y granulación en húmedo con el de granulación en seco como procedimiento preferido de procesamiento. El procedimiento de granulación en seco se presenta usando una formulación de diluyente tanto binaria como ternaria.

Granulación en seco:

Los ingredientes siguientes se añadieron a una mezcladora de bandeja, quedando el fármaco situado entre los excipientes:

20

25

213

Ingrediente	Sistema diluyente	
	Binario	Ternario
L-tartrato de 1	0,87%	0,57%
Manitol	0%	26,02%
Celulosa microcristalina (PH200)	62,55%	33,33%
Fosfato cálcico dibásico	33,33%	33,33%
Croscarmelosa sódica	2,00%	5,00%
Dióxido de silicio (coloidal)	0,50%	0,50%
Estearato de magnesio	0,25%	0,75%
Estearato de magnesio	0,50%	0,50%

5 La mezcla se mezcló durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla estearato de magnesio y después se mezcló durante 3 minutos. La mezcla lubricada se compactó en tiras con un rodillo usando una presión de rodillo de 30kg/cm², una velocidad de rodillo de 4 rpm y una velocidad

10 de rotación de 15 rpm (usando un compactador de rodillo TF-Mini (disponible en Vector Corp., Marion, IA)). Las

SJA

tiras se trituraron a través de un filtro de malla del número 20 (Vector Rotary Granulator) para producir la granulación. La granulación se mezcló durante 10 minutos. La segunda porción de estearato de magnesio se añadió a la granulación y se mezcló durante 3 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos de 200 mg usando una prensa de comprimidos Kilian T100 (Kilian & Co. Inc., Horsham, PA) equipada con punzones cóncavos redondeados convencionales de 12,27/40,64 cm.

10 Compresión directa (Proceso comparativo)

Se preparó una formulación binaria de diluyente (es decir, celulosa microcristalina y fosfato dicálcico) con los niveles que se enumeran a continuación:

L-tartrato de 1	8,68 g
Celulosa microcristalina	621,27 g
Fosfato cálcico dibásico	333,30 g
Croscarmelosa sódica	20,00 g
Dióxido de silicio (coloidal)	5,00 g

15 Se prepararon dos mezclas diferentes que se denominan "premezcla de excipientes" y "premezcla activa". La "premezcla de excipientes" estaba formada por celulosa microcristalina, dióxido de silicio, y croscarmelosa de sodio. Estos ingredientes se añadieron a una mezcladora

tipo V y se mezcló durante 20 minutos. La premezcla activa estaba formada por el fármaco y la mitad del fosfato dicálcico. Los ingredientes de la premezcla activa se añadieron a una mezcladora tipo V, se mezclaron durante 30 minutos y se descargaron. Una mitad de la "premezcla de excipientes" se añadió a una mezcladora de un tamaño apropiado seguido de la adición de la "premezcla activa" entera y después se mezcló durante 20 minutos. La segunda parte del fosfato dicálcico se añadió a la mezcladora vacía usada para mezclar la "premezcla activa" y se mezcló durante 5 minutos. Esto junto con la segunda mitad de la "premezcla de excipientes" se añadieron a la mezcladora que contenía el ingrediente activo. La mezcla se mezcló durante 20 minutos. Se añadió estearato de magnesio (5,00 g) a la mezcla y después se mezcló durante 5 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos de 200 mg usando una prensa de comprimidos Kilian T100 (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) equipada con punzones cóncavos redondeados convencionales de 12,70/40,64 cm.

20 Granulación en húmedo (Formulaciones y procesos comparativos)

El proceso de granulación en húmedo se evaluó con dos agentes de granulación diferentes que incluyen agua y alcohol isopropílico. Las formulaciones preparadas para

146

cada uno de los agentes de granulación se enumeran a continuación:

5

Agente de Granulación

Ingrediente	Agua	Alcohol Isopropílico
L-tartrato de 1	5,70 g	5,70 g
Manitol	255,20 g	260,20 g
Celulosa microcristalina silicificada	333,30 g	-
Celulosa microcristalina (PH200)	-	333,30 g
Fosfato cálcico dibásico	333,30 g	333,30 g
Hidroxipropilcelulosa	10,00 g	-
Croscarmelosa sódica	50,00 g	50,00 g
Agua	533,30 g	-
Alcohol isopropílico	-	533,30 g
Dióxido de silicio (coloidal)	5,00 g	5,00 g
Estearato de magnesio	7,50 g	12,50 g

112

Los ingredientes inactivos enumerados anteriormente en la tabla de formulación, el agente de granulación (agua o alcohol isopropílico), se añadieron a una mezcladora de alta tunción y se mezclaron en seco durante 1 minuto a 100 rpm de velocidad impulsora. Una mitad de la mezcla de excipientes se retiró del recipiente, y la cantidad total de la sal L-tartrato de 1 se añadió a la mezcladora y se cubrió con la mezcla que se había retirado. Esta mezcla se mezcló durante 1 minuto a 100 rpm. Mientras se continuaba con la mezcla, se añadió el agente de granulación durante 1 minuto con una velocidad de corte de 1000 rpm y una velocidad impulsora de 300 rpm. La granulación en húmedo se mezcló 15 minutos más seguido de la adición de agua o alcohol isopropílico. La masa húmeda se secó en una estufa a 50°C a un nivel de humedad dentro del 1% del valor inicial antes de la granulación. La granulación, una vez secada, se trituró a través de una trituradora cónica (Comil, Quadro Engineering, Inc., Waterloo, Ontario, Canada) equipada con una criba de 0,127 cm y un impulsor de borde redondeado accionado a 1770 rpm. Se añadió dióxido de silicio coloidal a esta granulación y se mezcló en una mezcladora tipo V durante 20 minutos. Se añadió estearato de magnesio a la mezcladora y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos de 300 mg usando una prensa de comprimidos Kilian T100

218

(Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) equipada con punzones cóncavos redondeados convencionales de 27,94/81,28 cm.

La uniformidad de la mezcla proporcionada por los procesos de compresión directa y granulación en seco se compara más adelante. Los lotes utilizaron el mismo lote de entrada de la sustancia farmacológica a granel, la misma carga de fármaco (0,868%) y el mismo tamaño del comprimido(200 mg). Los datos de potencia y variabilidad se resumen en la Tabla 5-1 de abajo para los procesos de compresión directa y granulación en seco. El impacto de la granulación en seco de la formulación sobre la uniformidad de la mezcla se demuestra mediante la reducción en la variabilidad de la mezcla de un 8,0% a un 1,8% RSD.

Tabla 6-1

Proceso de fabricación	Granulación en seco(binaria)	Compresión Directa
Carga del fármaco en %	0,868	0,868
Tamaño del comprimido (mg)	200	200
Potencia de la mezcla final (media)	99,2	99,4
Potencia de la mezcla final (%RSD)	1,8	8

279

La alta variabilidad (8% RSD) en la potencia de la mezcla final antes de comprimir directamente los comprimidos fue la base para seleccionar la granulación en seco como el procedimiento preferido.

5 Los procesos de granulación en húmedo y en seco se compararon mediante el rendimiento en la fabricación en términos de granulación de la mezcla y potencias y variabilidades de los comprimidos(% respecto a la desviación estándar, o %RSD). Estos lotes utilizaron el mismo lote de entrada de la sustancia farmacológica a granel, la misma carga de fármaco (0,57%), y el mismo tamaño del comprimido (300 mg). Los datos de potencia y variabilidad se resumen a continuación en la Tabla 6-2 para tres procesos de granulación evaluados en el presente documento.

Tabla 6-2

Proceso de fabricación	Granulación en seco (ternaria)	Granulación en húmedo con agua	Granulación en húmedo con alcohol isopropílico
Carga de fármaco %	0,57	0,57	0,57
Tamaño del comprimido (mg)	300	300	300

220

Potencia de granulación (media)	91,3	101,3	93,6
Potencia de granulación (%RSD)	4,2	4,0	1,8
Potencia del comprimido (media)			
Comienzo	94,5	99,0	93,7
Medio	95,0	100,8	96,1
Final	96,0	99,8	94,8
Comprimido (%RSD)			
Comienzo	1,2	2,5	2,3
Medio	0,4	0,9	0,4
Final	1,2	2,6	1,0

Los valores de granulación y potencia del comprimido son los más cercanos al 100% pretendido para el proceso de granulación en húmedo que usa agua como agente de granulación. Los procesos de granulación en seco y de granulación en húmedo con alcohol isopropílico dan similares resultados de rendimiento en la fabricación.

228

La Tabla 6-3, que sigue, resume los resultados de estabilidad de comprimidos, almacenados en condiciones aceleradas durante 6 semanas y analizados mediante HPLC, de los procesos de granulación en seco y en húmedo.

5 **Tabla 6-3**

Proceso de fabricación	Granulación en seco (ternaria)	Granulación en húmedo con agua	Granulación en húmedo con alcohol isopropílico
Carga de fármaco %	0,57	0,57	0,57
Tamaño del comprimido (mg)	300	300	300
% Total de impurezas después de 6 semanas:			
A 5°C	ND	0,08	0,30
A 25°C/60% de HR	ND	NA	NA
A 30°C/60% de HR	NA	0,10	0,35
A 40°C/75% de HR	0	0,12	0,40
A 50°C/20% de HR	NA	0,20	0,35
Forma del	Anhídrica	Hidratada	Anhídrica

fármaco			
durante el			
proceso			

Se encontró que la granulación en húmedo que usaba agua como agente de granulación era físicamente inestable debido a una conversión de la forma anhidra a la forma hidratada de la sal L-tartrato de 1. El hidrato se perdió posteriormente durante la fase de secado para formar la forma farmacológica anhidra. Estos cambios de estabilidad física durante los procesos de granulación en húmedo y secado con agua ayudaron en la selección del proceso preferido. Los modos preferidos para procesar los comprimidos de la sal L-tartrato de 1 son la granulación en seco y en húmedo con alcohol isopropílico. El proceso que dio como resultado niveles de impurezas totales más bajos fue la granulación en seco, seguido por el proceso de granulación en húmedo con agua y después la granulación en húmedo con alcohol isopropílico.

Por tanto, basándose en la estabilidad, uniformidad de la mezcla y comportamiento en la fabricación, el proceso de granulación más preferido para hacer comprimidos de la sal L-tartrato de 1 es la granulación en seco.

Ejemplo 7

123

Selección del diluyente basada en la estabilidad del comprimido

Los diluyentes usados en la fabricación de comprimidos de L-tartrato de 1 se seleccionaron en función de la estabilidad química y del rendimiento en la fabricación. Se evaluaron tres diluyentes (fosfato dicálcico, celulosa microcristalina y manitol) usando el proceso preferido, la granulación en seco, e incluían dos diluyentes (binario) o tres (ternario) en la formulación.

Ingrediente	Diluyentes	
	Fosfato/CMC/Manito 1	CMC/Manitol
L-tartrato de 1	0,57%	0,57%
Manitol	26,02%	42,68%
Celulosa microcristalina (PH200)	33,33%	50,00%
Fosfato cálcico dibásico	33,33%	0,0%
Croscarmelosa sódica	5,00%	5,00%
Dióxido de silicio (coloidal)	0,50%	0,50%
Estearato de magnesio	0,75%	0,75%

124

Estearato de magnesio	0,50%	0,50%
-----------------------	-------	-------

La Tabla 7-1 que sigue resume los resultados de estabilidad para comprimidos preparados mediante el proceso de granulación en seco con una formulación ternaria o binaria (sin fosfato dicálcico), almacenados durante 3 meses en condiciones aceleradas y analizados mediante HPLC.

Tabla 7-1

Proceso de fabricación	Granulación en seco (ternaria)	Granulación en seco (binaria CMC/Manitol/sin fosfato dicálcico)
Carga del fármaco %	0,57	0,57
Tamaño del comprimido (mg)	300	300
%Total de impurezas después de 6 semanas/3 Meses:		
A 5°C	ND/0	0/0,05
A 25°C/60% de HR	ND/0	NA
A 30°C/60% de HR	NA	0,13/0,12
A 40°C/75% de HR	0/0,10	0,28/0,34
A 50°C/20% de HR	NA	0,23/0,58

10 NA indica no aplicable

525

ND indica no detectado

La formulación procesada por granulación en seco que dio como resultado los niveles de impurezas totales más bajos utilizaba fosfato dicálcico. Las formulaciones preferidas preparadas mediante granulación en seco contienen diluyentes binarios o ternarios de fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, y manitol. Las formulaciones más preferidas preparadas mediante granulación en seco contienen fosfato dicálcico como uno de los diluyentes principales.

La Tabla 7-2 que sigue resume los resultados de estabilidad para comprimidos almacenados en condiciones aceleradas durante 6-12 semanas y analizados mediante HPLC para las tres formulaciones de diluyentes binarias y la formulación de diluyentes ternaria usando el proceso preferido de granulación en seco.

Tabla 7-2

Diluyentes Binarios	CMC/fosfato dicálcico	Manitol/fosfato dicálcico	Lactosa/fosfato dicálcico o	Ternario(fosfato dicálcico /CMC/Manitol)
% Fármaco	0,86	0,86	0,86	0,86
Tamaño del comprimido	200	200	200	300

26

(mg)				
% Total de impurezas después de 6 y 12 semanas:				
A 5°C/75% de HR	0/0	0/0	0/NA	0/0
A 30°C/60% de HR	0,1/0,1	0/0	0,2/NA	0,1/0,1
A 40°C/75% de HR	0,1/0,3	0,1/0,2	2,6/NA	0,1/0,3
A 50°C/20% de HR	0,2/0,3	0,1/0,2	1,3/NA	0,2/0,3

Se encontró que la formulación binaria de diluyentes lactosa/fosfato dicálcico era menos estable bajo condiciones de temperatura/humedad aceleradas. Los comprimidos binarios celulosa microcristalina/fosfato dicálcico y manitol/fosfato dicálcico exhibieron niveles de impurezas totales similares a los de la formulación ternaria original, como muestra la Tabla 7-2. Por lo tanto, el sistema ternario y los sistemas binarios CMC/fosfato dicálcico y manitol/fosfato dicálcico son las realizaciones preferidas de esta invención.

Ejemplo 8

Selección del diluyente basada en el rendimiento de fabricación del comprimido y en la uniformidad del contenido

127

Las formulaciones apropiadas de la sal L-tartrato de 1 basándose sólo en la estabilidad química son las dos formulaciones binarias (CMC/fosfato dicálcico y manitol/fosfato dicálcico) referidas en el Ejemplo 7. Para 5 seleccionar la composición más preferida se realizó una valoración de la fabricación en una prensa Kilian T100 con 3 posiciones de la instrumentación SRC de 12,70/40,64 cm. Los comprimidos se comprimieron con fuerzas de 4,8,12,16 y 20 kN y se analizó para cada condición el peso, espesor, 10 dureza, tiempo de disgregación y % de friabilidad. Esos datos se enumeran a continuación en la Tabla 8-1.

Tabla 8-1.

Nº de lote	Fuerza de compresión (KN)	Peso (mg)	Espesor (cm)	Dureza (KP)	Tiempo de disgregación (min:s)	Friabilidad (%)
Manitol /fosfato dicálcico	4,53	199,8	0,150	< 1	00:17	35,48% ^(a)
	7,91	200,7	0,146	1,81	00:21	0,59%

128

	11,65	200,1	0,141	2,73	00:19	0,34%
	16,32	200,8	0,138	2,71	00:16	1,20% ^(b)
	19,69	201,0	0,136	2,88	00:20	100% ^(c)
CMC/fosfato dicálcico	3,94	201,5	0,156	< 1	00:04	100% ^(d)
	7,89	201,8	0,146	3,05	00:09	0,21%
	11,51	202,0	0,139	4,84	00:12	0,11%
	16,08	202,7	0,136	7,17	00:23	0,14%
	17,56	201,5	0,135	7,91	00:13	0,067%

(a) Dos comprimidos se destruyeron totalmente después del análisis.

(b) Dos comprimidos se consumieron durante el análisis.

5 (c) Todos los comprimidos se consumieron durante el análisis.

(d) Todos los comprimidos se destruyeron durante el análisis.

La formulación binaria manitol/fosfato dicálcico
 10 exhibía problemas serios de consumición y no pudo formar comprimidos a una dureza superior a 3kP, mientras que el intervalo objetivo para este tamaño de instrumentación es 6-9 kP. A estos valores de dureza, los comprimidos tenían poca integridad mecánica debido al alto % de friabilidad

129

(se desea menor de 0,2%). Alternativamente, la formulación binaria CMC/ fosfato dicálcico produjo comprimidos con valores de dureza y friabilidad dentro de los intervalos objetivo. Por lo tanto, la formulación binaria más preferida es celulosa microcristalina/fosfato dicálcico basándose en la valoración de la fabricación. La formulación ternaria es una formulación preferida basándose en la estabilidad y fabricación, y es también una realización de esta invención.

10 Ejemplo 9

Selección del disgregante basada en la estabilidad del comprimido

Se analizó la pureza de los comprimidos que contenían glicolato sódico de almidón (SSG) como disgregante y se compararon con los comprimidos que contenían croscarmelosa de sodio (abreviadamente CS). Los comprimidos se colocaron en botellas de 60 cc de HDPE/HIS a 5°C/75% de HR, 40°C/75% de HR y 50°C/20% de HR para ser analizados a las 6 y 12 semanas. Los resultados de pureza de la semana 6 y la semana 12 se muestran en la Tabla 9-1.

Tabla 9-1

Condiciones de estabilidad	Punto de análisis	Croscarmelosa sódica	Glicolato sódico de almidón
5°C/75% de HR	6 Semanas	0%	0,3%

		12 Semanas	0%	0,3%
40°C/75%	de	6 Semanas	0,1%	0,6%
HR		12 Semanas	0,3%	0,9%
50°C/20%	de	6 Semanas	0,2%	0,9%
HR		12 Semanas	0,3%	1,1%

La degradación de los comprimidos SSG (0,3 a 1,1%) es mayor que la observada para los comprimidos que contenían CS como agente disgregante. Estos comprimidos que
 5 contenían CS nunca excedieron el 0,3% de la degradación total cuando la lactosa no estaba presente en el comprimido a cualquier condición a las 6 o 12 semanas. Por este motivo, la croscarmelosa de sodio ha sido elegida como el agente disgregante más deseado para los
 10 comprimidos de L-tartrato de 1 basándose en una estabilidad química mejorada comparada el glicolato sódico de almidón.

Ejemplo 10

15 Agente de deslizamiento incorporado para reducir la cohesividad de la mezcla

Se evaluó el impacto de la adición de un agente de deslizamiento, dióxido de silicio coloidal en este caso, a la formulación del comprimido usando un ensayo de

237

avalancha de polvo convencional para caracterizar las propiedades de flujo. Para esta evaluación se usó una formulación binaria de placebo ya que la carga de fármaco era menor del 1%. Las formulaciones se enumeran en la 5 Tabla 10-1. Estos comprimidos se prepararon mediante el procedimiento de granulación en seco descrito en el Ejemplo 6.

Tabla 10-1

Ingrediente	Contenido de agente deslizante	
	0%	0,5%
Celulosa microcristalina (PH200)	63,42%	62,92%
Fosfato dicálcico	33,33%	33,33%
Croscarmelosa sódica	2,00%	2,00%
Dióxido de silicio (coloidal)	0,0%	0,50%
Estearato de magnesio	0,75%	0,75%
Estearato de magnesio	0,50%	0,50%

10 Se tomaron muestras de la mezcla y de la granulación justo antes de cada etapa de lubricación para su análisis. Se evaluaron la cohesividad, variabilidad de flujo y tamaño de partícula y los resultados aparecen en la Tabla 10-2. El tamaño de partícula de la granulación de los dos 15 lotes fue bastante similar y por tanto no debería haber

tenido efecto en los resultados de avalancha del polvo. Se mejoraron la cohesividad y la variabilidad de flujo por la presencia de dióxido de silicio. Su adición reduce la cohesividad variando de baja a muy baja para las mezclas y variando de alta a baja para las granulaciones. La presencia de un 0,50% de dióxido de silicio redujo también la categoría de variabilidad de flujo de la granulación de moderada a baja.

Tabla 10-2

Propiedad	Mezcla de dióxido de silicio 0,5%		Granulación de dióxido de silicio 0,5%		Mezcla de dióxido de silicio 0%		Granulación de dióxido de silicio 0%	
Cohesividad	3,9	Cohesividad muy baja	4,5	Cohesividad baja	4,5	Cohesividad baja	6,1	Cohesividad alta
Variabilidad de flujo	40,7	Variabilidad de flujo moderada	31,1	Variabilidad de flujo baja	41,0	Variabilidad de flujo moderada	41,1	Variabilidad de flujo moderada
D[4,3]	191,5 μm		161,0 μm		155,5 μm		160,5 μm	

Durante la formación del comprimido se controló la fuerza de expulsión como una función de la fuerza de compresión. La Tabla 10-3 muestra las fuerzas de expulsión que resultan de las fuerzas de compresión en el intervalo de 5-20 kN para las formulaciones del 0% y 0,5% de dióxido de silicio.

Tabla 10-3

Fuerza de compresión (KN)	0%	0,5%
	Fuerza de expulsión (N)	Fuerza de expulsión (N)
6,3	29,56	
8,9	27,47	
12,2	25,88	
14,3	21,08	
18,6	21,56	
5,7		16,64
9,1		25,40
11,4		22,58
15,0		19,97
18,6		23,56

10 Los comprimidos que contenían 0,50% de Cab-O-Sil mostraban una fuerza de expulsión ligeramente inferior sobre la mayoría de este intervalo de compresión.

32

Basándose en los atributos positivos de cohesividad reducida, variabilidad de flujo y fuerzas de expulsión, los comprimidos de L-tartrato de 1 que contienen un agente de deslizamiento son las formulaciones más preferidas.

5 **Ejemplo 11**

Selección del recubrimiento de película basada en la estabilidad del comprimido

El recubrimiento de película blanco preferido para los comprimidos L-tartrato de 1 se seleccionó basándose en
10 la estabilidad química usando condiciones aceleradas de exposición. Se aplicaron cuatro sistemas de recubrimiento de película blancos Opadry sobre una de las formulaciones de comprimido granulado en seco más preferidas.

El núcleo del comprimido se hizo usando un esquema de
15 dilución geométrica de la mezcla antes de compactar con rodillos, y que contenía los componentes enumerados a continuación:

L-tartrato de 1	10,62 g
Celulosa microcristalina	744,42 g
Fosfato cálcico dibásico	399,96 g
Croscarmelosa sódica	24,00 g
Dióxido de silicio(coloidal)	6,00 g
Estearato de magnesio	9,00 g
Estearato de magnesio	6,00 g

135

Se prepararon dos mezclas diferentes y se denominaron "premezcla de excipientes" y "premezcla activa". La premezcla de excipientes estaba formada por celulosa microcristalina, dióxido de silicio, y croscarmelosa de sodio. Estos ingredientes se introdujeron en una mezcladora tipo V y se mezclaron durante 20 minutos. La "premezcla activa" estaba formada por el fármaco y una mitad del fosfato dicálcico. Los ingredientes de la "premezcla activa" se introdujeron en una mezcladora tipo V, se mezclaron durante 30 minutos y se descargaron. Una mitad de la "premezcla de excipientes" se añadió a una mezcladora tipo V de tamaño apropiado, seguido de la adición de la "premezcla activa" entera y de una mezcla durante 20 minutos. La segunda parte del fosfato dicálcico se añadió a la mezcladora vacía que se usó para mezclar la "premezcla activa" y se mezcló durante 5 minutos. Esta última y la segunda mitad de la "premezcla de excipientes" se añadieron a la mezcladora que contenía la premezcla activa. La mezcla se mezcló durante 20 minutos. La primera porción de estearato de magnesio se añadió a la mezcla y después se mezcló durante 5 minutos. La mezcla lubricada se compactó con rodillos en tiras usando una presión de rodillo de 30 kg/cm², una velocidad del rodillo de 4 rpm y una velocidad de rotación de 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). Las tiras se trituraron a través de una criba

de malla 20 (Vector Rotary Granulator) para producir la granulaci3n. La granulaci3n se mezcl3 durante 10 minutos. La segunda porci3n de estearato de magnesio se a1adi3 a la granulaci3n y se mezcl3 durante 5 minutos. La mezcla final
5 se comprimi3 en comprimidos de 200 mg usando una prensa de comprimidos Kilian T100 (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) equipada con punzones c3ncavos redondeados convencionales de 12,70/40,64 cm.

Las composiciones cualitativas de los cuatro sistemas
10 de recubrimiento se muestran en la Tabla 11-1. La composici3n del recubrimiento se muestra como N3mero de Lote A que est3 formado por lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), di3xido de titanio y triacetina. Las diferencias principales entre los sistemas
15 de recubrimiento sin lactosa, de B a D, fueron el tipo de pol3mero (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), frente a alcohol polivin3lico, o PVA) y el tipo de plastificante (polietil3nglico, o PEG, y triacetina). El recubrimiento de PVA tambi3n conten3 talco. Las formas de dosificaci3n
20 finales se recubrieron hasta un 4% en peso con recubrimiento blanco y un 0,5% en peso con recubrimiento transparente. Los comprimidos recubiertos de pel3cula se colocaron en botellas de 60 cc HDPE/HIS y se expusieron a 5°C y 70°C/75% de HR durante 10 d3as y despu3s se evalu3
25 su pureza. Los comprimidos de n3cleo no recubierto se

125

evaluaron también para compararlos. Se prepararon comprimidos placebo y se analizó su pureza como un control en el punto de tiempo inicial. Los resultados de pureza se muestran en la Tabla 11-2.

5 Tabla 11-1

N° de lote de recubrimiento	Componentes del recubrimiento
A	Monohidrato de Lactosa Hidroxipropilmetilcelulosa Dióxido de titanio Triacetina
B	Hidroxipropilmetilcelulosa Dióxido de titanio Triacetina
C	Hidroxipropilmetilcelulosa Dióxido de titanio Polietilénglicol
D	Alcohol polivinílico Dióxido de titanio Polietilénglicol Talco

Se encontró que los comprimidos de recubrimiento de película sin lactosa, que contienen HPMC (B y C), eran más estables químicamente que tanto los comprimidos de

138

recubrimiento de película lactosa/HPMC (A) como los de PVA (D). Se encontró que la degradación total de los lotes de HPMC variaba desde 0,4-1,2% y 0,5-1,0% para los plastificantes PEG y triacetina, respectivamente. Mientras tanto, la degradación total para los lotes del control de lactosa y PVA fue un 3,5% y 2,9%, respectivamente. Los recubrimientos de película preferidos, basándose en la estabilidad química mejorada son de HPMC, dióxido de titanio, y o triacetina o PEG en las formulaciones B y C, respectivamente.

Tabla 11-2

Identificación del recubrimiento de película	Placebo	Comprimido no recubierto	A	B	C	D
A 5°C	0,0*	0,00	0,44	0,41	0,52	0,06
A 70°C/75 % de HR	NA	1,07	3,54	1,29	0,96	2,95

* indica que el análisis se realizó sólo en el punto de tiempo inicial

131

Ejemplo 12**Proceso- Uniformidad de contenido de la granulación en seco**

Este ejemplo muestra el proceso de mezcla más
5 preferido para conseguir potencia y uniformidad en la
mezcla y el comprimido. Se evaluaron una mezcla tipo V
(con y sin dilución geométrica), una mezcla en bandeja
(con y sin placas de desviación y con rotación simple
frente a rotación con ángulo) y una mezcla de alto
10 cizallamiento. La formulación estaba compuesta por un
sistema de diluyente binario de fosfato dicálcico y
celulosa microcristalina, tal y como se enumera a
continuación:

Componente	% en peso
L-tartrato de 1	0,885
Celulosa microcristalina (PH200)	62,035
Fosfato dicálcico dibásico (A-Tab)	33,330
Croscarmelosa sódica	2,00
Dióxido de silicio (coloidal)	0,50
Estearato de magnesio	0,75
Estearato de magnesio	0,50

gzo

Mezcla de tipo V con dilución geométrica

La descripción de la formulación y del proceso para el núcleo del comprimido se proporciona en el Ejemplo 11.

Mezcla de tipo V en un sólo paso

5 La mezcla (sin lubricante) se mezcló durante 30 minutos. La primera porción de estearato de magnesio se añadió a la mezcla y después se mezcló durante 5 minutos. La mezcla lubricada se compactó con rodillos en tiras usando una presión de rodillo de 30 kg/cm², una velocidad de rodillo de 4 rpm y una velocidad de rotación de 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). Las tiras se trituraron a través de una criba de malla 20 (Vector Rotary Granulator) para producir la granulación. La granulación se mezcló durante 10 minutos. La segunda porción de
15 estearato de magnesio se añadió a la granulación y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos de 200 mg usando una prensa de comprimidos Kilian T100 (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) equipada con punzones cóncavos redondeados convencionales de
20 12,70/40,64 cm.

Mezcla en bandeja

Los ingredientes (sin lubricante) se añadieron a una mezcladora de bandeja con el fármaco dispuesto en el medio. La configuración de la mezcladora (con o sin placas de desviación, y rotación simple o con ángulo) se fijó. La
25

14/1

mezcla se mezcló durante 30 minutos. Se añadió la primera porción del lubricante y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla lubricada se compactó con rodillos, en tiras, usando una presión de rodillo de 30 kg/cm², una velocidad de rodillo de 4 rpm y una velocidad de rotación de 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). Las tiras se trituraron a través de una criba de malla 20 (Vector Rotary Granulator) para producir la granulación. La granulación se mezcló en bandeja durante 10 minutos. La segunda porción del estearato de magnesio se añadió a la granulación y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos de 200 mg usando una prensa de comprimidos Kilian T100 (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) equipada con punzones cóncavos redondeados convencionales de 12,7/40,64 cm.

Mezcla de alto cizallamiento

Los ingredientes se añadieron (sin lubricante) a una mezcladora de alto cizallamiento con el fármaco situado en medio. La mezcla se mezcló durante 10 minutos con el impulsor a 200 rpm y la cuchilla a 0 rpm. La primera porción de lubricante se añadió y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla lubricada se compactó con rodillos, en tiras, usando una presión de rodillo de 30 kg/cm², una velocidad de rodillo de 4 rpm y una velocidad de rotación de 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). Las tiras se

142

trituraron a través de una criba de malla 20 (Vector Rotary Granulator) para producir la granulación. La granulación se mezcló en una mezcladora tipo V durante 10 minutos. La segunda porción de estearato de magnesio se añadió a la
5 granulación y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos de 200 mg usando una prensa de comprimidos Kilian T100 (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA) equipada con punzones cóncavos redondeados convencionales de 12,70/40,64 cm.

10 Los resultados de potencia y uniformidad de la granulación y de los comprimidos se enumeran en la Tabla 12-1. Los procesos de mezcla de tipo V en un sólo paso y mezcla de alto cizallamiento dieron como resultado los valores más bajos de potencia de la granulación. El
15 proceso de mezcla más preferido es la mezcla con dilución geométrica y la mezcla en bandeja con cualquier configuración de placas de desviación y rotación basándose en los resultados de potencia y uniformidad de la granulación y del comprimido. La mezcladora de alto
20 cizallamiento funcionando a bajas velocidades de impulsión (baja a moderada cizalla en esta mezcladora) es también una de las realizaciones más preferidas de esta invención.

Tabla 12-1

Proceso de mezcla	Granulación		Comprimido	
	Potencia	%RSD	Potencia	%RSD

873

Mezcla de tipo V con dilución geométrica	98,3	0,3	98,8	0,8
Mezcla de tipo V en un solo paso	94,5	7,3	103,4	1,2
Mezcla en bandeja; sin placas de desviación, rotación simple	99,1	1,2	101,7	0,8
Mezcla en bandeja; con placas de desviación, rotación simple	100,3	0,7	102,7	1,4
Mezcla en bandeja; con placas de desviación, rotación con ángulo	98,3	1,0	102,1	0,6
Mezclado de alto cizallamiento	91,1	0,4	96,2	2,3

Ejemplo 13

Selección del diluyente basada en la uniformidad del contenido de la granulación

- 5 Basándose en la uniformidad y potencia de la granulación y del comprimido se seleccionó el diluyente preferido usado en la "premezcla activa" para el proceso

~~144~~
144

de mezcla con dilución geométrica. Se investigaron las propiedades de excipiente vehículo de dos diluyentes principales (fosfato dicálcico y manitol) de ayuda en la mezcla de L-tartrato de 1 en de la formulación. Se
5 mezclaron los ingredientes y niveles usados en la formulación ternaria del comprimido (misma composición que el Ejemplo 7) de acuerdo con el esquema de dilución geométrica descrito en el Ejemplo 11. La "premezcla activa" utilizó bien una mitad de manitol (13A) o bien
10 fosfato dicálcico (13B). En este ejemplo, el fármaco fue triturado con chorro hasta aproximadamente la mitad del tamaño medio de partícula original antes de procesarlo con los excipientes.

Ingrediente	Diluyente en la "premezcla activa"	
	Manitol (13A)	Fosfato dicálcico (13B)
L-tartrato de 1 (triturado con chorro)	0,86%	0,86%
Manitol	25,95%	25,95%
Celulosa microcristalina (PH200)	33,22%	33,22%
Fosfato cálcico dibásico (A-Tab)	33,22%	33,22%

JFS

Croscarmelosa sódica	5,00%	5,00%
Dióxido de silicio (coloidal)	0,50%	0,50%
Estearato de magnesio	0,75%	0,75%
Estearato de magnesio	0,50%	0,50%

Para cada formulación de comprimido, se prepararon dos mezclas diferentes y se denominaron "premezcla de excipientes" y "premezcla activa". La "premezcla de excipientes" estaba formada por celulosa microcristalina, dióxido de silicio, croscarmelosa de sodio, y fosfato dicálcico o manitol. Estos ingredientes se añadieron a una mezcladora de tipo V y se mezclaron durante 20 minutos. La "premezcla activa" estaba formada por el fármaco y aproximadamente una mitad de o bien manitol (12A) o bien fosfato dicálcico(12B). Los ingredientes de la "premezcla activa" se añadieron a una mezcladora de tipo V, se mezclaron durante 30 minutos y se retiraron. Una mitad de la "premezcla de excipientes" se añadió a una mezcladora tipo V de tamaño apropiado, seguido de la adición de la "premezcla activa" entera y después se mezcló durante 20 minutos. La segunda parte del manitol o del fosfato dicálcico se añadió a la mezcladora vacía que se usó para mezclar la "premezcla activa" y se mezcló durante 5 minutos. Esta última y la segunda mitad de la "pre-mezcla

246

de excipientes" se añadieron a la mezcladora que contenía la premezcla activa. La mezcla se mezcló durante 20 minutos. La primera porción de estearato de magnesio se añadió a la mezcla y después se mezcló durante 5 minutos.

5 La mezcla lubricada se compactó con rodillos, en tiras, usando una presión de rodillo de 30 kg/cm², una velocidad de rodillo de 4 rpm y una velocidad de rotación de 15 rpm (Vector TF-Mini Roller Compactor). Las tiras se trituraron a través de una criba de malla 20 (Vector Rotary

10 Granulator) para producir la granulación. La segunda porción de estearato de magnesio se añadió a la granulación y se mezcló durante 5 minutos. La mezcla final se comprimió en comprimidos de 300 mg usando una prensa de comprimidos Kilian T100 (Kilian & Co., Inc., Horsham, PA)

15 equipada con punzones cóncavos redondeados convencionales de 27,94/81,28 cm. Los resultados de potencia y variabilidad (en términos de %RSD) de la granulación final y del comprimido se enumeran en la Tabla 13-1.

Tabla 13-1

Excipiente	13A	13B
vehículo		
	Manitol 2080, granular	Fosfato cálcico dibásico, anhidro
Potencia de la	Total: 95,9%	Total: 96,3%

12/17

granulación	RSD:0,2%	RSD: 1,0%
Potencia del comprimido	Total:95,1% RSD:2,4%	Total:97,2% RSD:0,8%

Los valores de potencia de la granulación son similares para ambos diluyentes de la "premezcla activa", manitol y fosfato dicálcico. Sin embargo, los valores de potencia del comprimido aumentan de un 95,1% a un 97,2% cuando el fosfato dicálcico sustituye al manitol como diluyente de la "premezcla activa" en el proceso de mezcla con dilución geométrica. Por lo tanto, el diluyente más preferido usado en la "premezcla activa" del proceso de mezcla con dilución geométrica es el fosfato dicálcico.

15

20

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de liberación controlada
5 apropiada para la administración a un paciente que comprende 5,8,14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y unos medios de administración de dicho compuesto o sal, a dicho
10 paciente, a una velocidad de menos de alrededor de 6 mg/hora, administrándose por lo menos alrededor de 0,1 mg del compuesto, o de su sal farmacéuticamente aceptable, a lo largo de un periodo de 24 horas.
2. La forma de dosificación de liberación controlada de la
15 reivindicación 1, en la que dichos medios de administración del compuesto, o de su sal farmacéuticamente aceptable, comprenden un comprimido matriz, multiparticulado matriz o multiparticulado recubierto matriz.
- 20 3. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 2, en la que dicho comprimido matriz o multiparticulado matriz comprende una matriz hidrófila.
4. La forma de dosificación de liberación controlada de la
25 reivindicación 1, en la que dichos medios de administración del compuesto, o de su sal

JPC

farmacéuticamente aceptable, comprenden un comprimido recubierto.

5. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal L-tartrato o citrato.
6. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, en la que dicho paciente es un humano.
7. Una forma de dosificación de liberación controlada apropiada para su administración a un paciente, que comprende 5,8,14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosificación, cuando se administra a dicho paciente, da como resultado una concentración máxima en plasma (C_{max}) de dicho pentaeno en una administración inicial a dicho paciente, que es, de media, entre un 10 y un 80% de la C_{max} correspondiente determinada para una dosis igual de dicho pentaeno en forma de un bolo de liberación inmediata.
8. Una forma de dosificación de liberación controlada apropiada para su administración a un paciente, que comprende 5,8,14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, o una sal

50

- farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo aceptable farmacéuticamente, cuya forma de dosificación, cuando se administra a dicho paciente, da como resultado un tiempo para la concentración máxima en plasma (T_{max}) que aumenta para dicho fármaco en una administración inicial a dicho paciente en una media de un 50% del correspondiente T_{max} determinado para una dosis igual de dicho pentaeno en forma de un bolo de liberación inmediata.
9. Una forma de dosificación de liberación controlada apropiada para su administración a un paciente, que comprende 5,8,14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo aceptable farmacéuticamente, cuya forma de dosificación libera dicho pentaeno a una velocidad *in vitro* menor de 6 mg de A/hora cuando la disolución se ensaya en un aparato USP-2 de manera que el tiempo necesario para la disolución del 50% en peso de dicho fármaco es de alrededor de 1 a 15 horas.
10. Una forma de dosificación de liberación inmediata apropiada para su administración a un paciente que comprende 5,8,14-triazatetra-ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un

158

excipiente(s) aceptable farmacéuticamente, en la que el nivel total de carbohidratos reductores es menor de un 20% en peso.

11. La forma de dosificación de liberación inmediata de la reivindicación 10, en la que dicho excipiente es de aproximadamente un 77% en peso a aproximadamente un 91% en peso y se selecciona del grupo compuesto por manitol, xilitol, sorbitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado, 10 carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, carbonato magnésico, tales como el óxido de magnesio, poloxámeros como óxido de polietileno y hidroxipropilmetilcelulosa.

12. La forma de dosificación de liberación inmediata de la reivindicación 10, en la que dichos excipientes son manitol, fosfato dicálcico dibásico, y celulosa microcristalina.

13. Un procedimiento para administrar 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno, 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite, comprendiendo dicho procedimiento la administración en una primera etapa de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente 25 aceptable del mismo, y un medio para administrar dicho

152

compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal que el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se libere dentro de dicho paciente a una velocidad menor que 6 mg/hora, administrándose por lo menos alrededor de 0,1 mg del compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a lo largo de un periodo de 24 horas después de la administración en una serie de dosis; y en una segunda etapa administrar una forma de dosificación de liberación inmediata que comprende un núcleo que contiene al compuesto, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo la primera etapa un periodo entre alrededor de 1 día y alrededor de 30 días, y dicha segunda etapa empieza después de dicha primera etapa.

14. Un procedimiento para reducir la adicción a la nicotina o ayudar en el cese o reducción del uso del tabaco en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad de la forma de dosificación de liberación controlada de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 que es eficaz en la reducción de la adicción a la nicotina o ayuda en el cese o reducción del uso del tabaco.

3

15. Un procedimiento para tratar un trastorno o estado
seleccionado de enfermedades inflamatorias del
intestino, colitis ulcerosa, piodermia gangrenosa,
enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable,
5 distonía espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprue
celíaco, bursitis, vasoconstricción, ansiedad,
trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar,
autismo, trastornos del sueño, síndrome del desfase
horario, esclerosis lateral amiotrófica (ALS),
10 disfunción cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia,
obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de ácido
gástrico, úlceras, feocromocitoma, parálisis
supranuclear progresiva, dependencias químicas y
adicciones; dependencias o adicciones a la nicotina,
15 productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas,
barbitúricos, opioides o cocaína; cefaleas, accidente
cerebrovascular, lesión cerebral traumática
(abreviadamente TBI), trastorno obsesivo compulsivo
(OCD), psicosis, corea de Huntington, disquinesia
20 tardía, hiperquinesia, dislexia, esquizofrenia,
demencia multi infarto, declive cognitivo relacionado
con la edad, epilepsia, epilepsia de ausencia pequeño
mal, demencia senil del tipo Alzheimer (AD), enfermedad
de Parkinson (PD), trastorno de hiperactividad y
25 déficit de atención (ADHD) y síndrome de Tourette en un

ISA

paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad de la forma de dosificación de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 que es eficaz en el

5 tratamiento de dicho trastorno o estado.

10

15

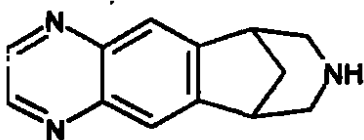
20

25

SS

RESUMEN

La presente invención se refiere a formas de
5 dosificación farmacéuticas orales de liberación controlada
(abreviadamente LC) de 5,8,14-triazatetra-
ciclo[10.3.1.0^{2,11}.0^{4,9}]-hexadeca-2(11),3,5,7,9-
pentaeno, véase 1, y a las sales farmacéuticamente
aceptables del mismo, y procedimientos en los que se usan
10 para reducir la adicción a la nicotina o ayudar en el cese
o reducción del uso del tabaco en tanto que reducen las
nauseas como efecto adverso. La presente invención se
refiere también a una composición de dosificación baja de
liberación inmediata (abreviadamente LI) que poseen una
15 formulación estable con una distribución y potencia del
fármaco uniformes.



1

PATENT CO OPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

156

To:

LUMB, J. Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

JAN

NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing
(day/month/year)

10-01-2003

Applicant's or agent's file reference

PC23248ARFW

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 02/ 04612

International filing date (day/month/year)

04/11/2002

Priority date (day/month/year)

30/11/2001

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

12/12/2002

2. This date of receipt is:



the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).



the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).



the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

- 3.



ATTENTION: That date of receipt is AFTER the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the PCT Applicant's Guide, Volume II.



(If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/

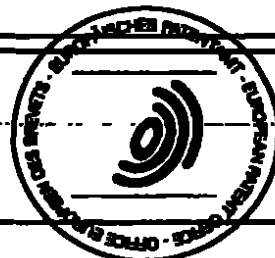


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

ALMALE MURILLO J

Tel. (+49-89) 2399-8059



PATENT COOPERATION TREATY

\$
157

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

JUN 23 2003

MP PATENT DEPT

PCT

To:

LUMB, J. Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 17.06.2003

Applicant's or agent's file reference
PC23248ARFW

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB02/04612

International filing date (day/month/year)
04/11/2002

Priority date (day/month/year)
30/11/2001

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized officer

Moranco Alcaine, N
Tel. +49 89 2369-7462



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

CX
158

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC23248ARFW		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/418)	
International application No. PCT/IB02/04612	International filing date (day/month/year) 04/11/2002	Priority date (day/month/year) 30/11/2001	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K47/38			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 12/12/2002		Date of completion of this report 17.06.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Giacobbe, S Telephone No. +49 89 2399 8463 	

159

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/IB02/04612

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

1-35 as originally filed

Claims, No.:

1-15 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

160

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB02/04612

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 13-15.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 13-15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 1-15
	No:	Claims
Inventive step (IS)	Yes:	Claims 1-15
	No:	Claims
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1-12

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

161 ~~162~~
International application No. PCT/IB02/04612

No: Claims 13-15

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04612

162 X 61

1. Section III

Claims 13-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body by therapy. Such subject-matter is considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT, however an opinion shall be formulated with respect to novelty and inventive step based on the alleged effects of the compounds/compositions.

No opinion shall on the contrary be formulated with respect to industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

2. Section V

2.1 Cited Documents

The following documents (D) are referred to in this Opinion; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: WO 99 35131 A (PFIZER PROD INC ;BROOKS PAIGE ROANNE PALMER (US); COE JOTHAM WADSW) 15 July 1999 (1999-07-15)
- D2: WO 01 62736 A (PFIZER PROD INC ;BROOKS PAIGE ROANNE PALMER (US); COE JOTHAM WADSW) 30 August 2001 (2001-08-30)
- D3: WO 02 092597 A (WILLIAMS GLENN ROBERT ;ROSE PETER ROBERT (US); WINT LEWIN THEOPHIL) 21 November 2002 (2002-11-21)
- D4: WO 02 092089 A (WILLIAMS GLENN ROBERT ;BOGLE DAVID EVERETT (US); ROSE PETER ROBERT) 21 November 2002 (2002-11-21)

Unless otherwise indicated reference is hereafter made to the passages cited in the Search Report.

2.3 Art 33(2) PCT (Novelty)

The subject-matter of claims 1-15 of the present application meets the requirements of Article 33(2) and 33(3) PCT.

None of the cited documents discloses or suggests pharmaceutical compositions of 5,7,14-triazatetracyclo[10.3.1.0(2,11).0(4,9)]-hexadeca-2(11)3,5,7,9-pentaene possessing the specified characteristics.

163 18/8

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04612

2.5 Art 33(4) PCT (Industrial applicability)

As stated above, no opinion is given on the question of whether present claims 13-15 are industrially applicable since their patentability is inter alia dependent upon their formulation as well as upon national and regional laws and no unifying criteria is provided in this field by the PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

into

International application No.
PCT/IB 02/04612

164

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search-fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Interna
 PCT/IB UZ/04612

Application No

165

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9935131	A	15-07-1999	AU 753389 B2	17-10-2002
			AU 9641698 A	26-07-1999
			BG 104561 A	31-01-2001
			BR 9814592 A	17-10-2000
			CA 2316921 A1	15-07-1999
			CN 1285821 T	28-02-2001
			CZ 20002438 A3	13-11-2002
			EP 1044189 A1	18-10-2000
			HR 20000445 A1	30-04-2001
			HU 0100949 A2	28-08-2001
			WO 9935131 A1	15-07-1999
			JP 2002500218 T	08-01-2002
			NO 20003422 A	29-08-2000
			PL 341824 A1	07-05-2001
			SK 9712000 A3	05-03-2002
			TR 200001840 T2	21-12-2000
			US 2002072524 A1	13-06-2002
			US 2002072525 A1	13-06-2002
			US 2002111350 A1	15-08-2002
			US 2002132824 A1	19-09-2002
			US 6410550 B1	25-06-2002
			ZA 9811911 A	29-06-2000
WO 0162736	A	30-08-2001	AU 2874801 A	03-09-2001
			BR 0108610 A	19-11-2002
			EP 1259489 A1	27-11-2002
			WO 0162736 A1	30-08-2001
			NO 20024042 A	17-10-2002
WO 02092597	A	21-11-2002	WO 02092597 A1	21-11-2002
WO 02092089	A	21-11-2002	WO 02092089 A1	21-11-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/18 U2/04612

166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/38 A61K47/36 A61K47/02 A61K47/10 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 35131 A (PFIZER PROD INC ;BROOKS PAIGE ROANNE PALMER (US); COE JOTHAM WADSW) 15 July 1999 (1999-07-15) example 26 page 34, line 5 - line 16	1-15
A	WO 01 62736 A (PFIZER PROD INC ;BROOKS PAIGE ROANNE PALMER (US); COE JOTHAM WADSW) 30 August 2001 (2001-08-30) example 26 page 42, line 23 - line 34	1-15
E	WO 02 092597 A (WILLIAMS GLENN ROBERT ;ROSE PETER ROBERT (US); WINT LEWIN THEOPHIL) 21 November 2002 (2002-11-21) abstract — -/-	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2003

Date of mailing of the international search report

28/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 240-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 240-3018

Authorized officer

Giacobbe, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal publication No
PCT/18 U2/04612

NGT

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 02 092089 A (WILLIAMS GLENN ROBERT ;BOGLE DAVID EVERETT (US); ROSE PETER ROBERT) 21 November 2002 (2002-11-21) abstract	1-15

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	(/)
MODELO DE UTILIDAD	()	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(/)
- Descripción de la invención.	()	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(/)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Claudia M. Nerva

Fecha:

Folio 169

2020
Bogotá D CDoctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-043497
	Solicitud internacional	PCT/IIB02/04612
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	750
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

31 MAYO 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-30 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia