



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-52110

54. TÍTULO

Composición farmacéutica que comprende un agonista
de receptores de 5HT.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61k 31/00 // A61k 9/22, A61k 31/404

71. SOLICITANTE

Glaxo Group Limited

DOMICILIO

Glaxo Wellcome house Berkeley avenue, Greenford, middlesex
UB6 0NN. (60)

74. APODERADO

Carlos R. Olarte

22. BOGOTÁ, D. C., junio 3, 2004

C4/65 1 2

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04032110 00000000 Folios: 188
Fecha (AMB): 2004-06-03 17:05:41
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE 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: <u>GLAXO GROUP LIMITED</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Dirección: <u>Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>BRITANICA</u> Lugar de Constitución: <u>INGLATERRA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____	

3 REPRESENTANTE AP DERADO	Nombre: <u>CARLOS R. OLARTE</u>	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.782.747 Btá</u> TP <u>74.295</u>
	Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteraisbeck.com</u>	

4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>1. ROBERT WILLIAM BAKER, 2. ALAN DAVID DOW, 3. SIMON JOHN SUMMERS, 4. JULIAN WESTRUP.</u>
	Dirección: <u>1,2,3 GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB), 4. GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue Llarlow Essex CM19 5AW (GB).</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>BRITANICA</u>

5 **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/13715 Fecha Diciembre 4, 2002
Publicación Internacional No. WO 03/047552 Fecha Junio 12, 2003

6 **Título (54) COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE RECEPTOR DE 5HT.**

7 **Clasificación Internacional (51) A61K 9/22. // A61K31/00 // A61K31/404**

8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>GB</u>	(32) Fecha <u>Diciembre 5, 2001</u>	(31) Número de Solicitud <u>0129117.8</u>

9 **Comprobante de pago No. 43,980 Fecha Junio 3, 2004**

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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.

☐

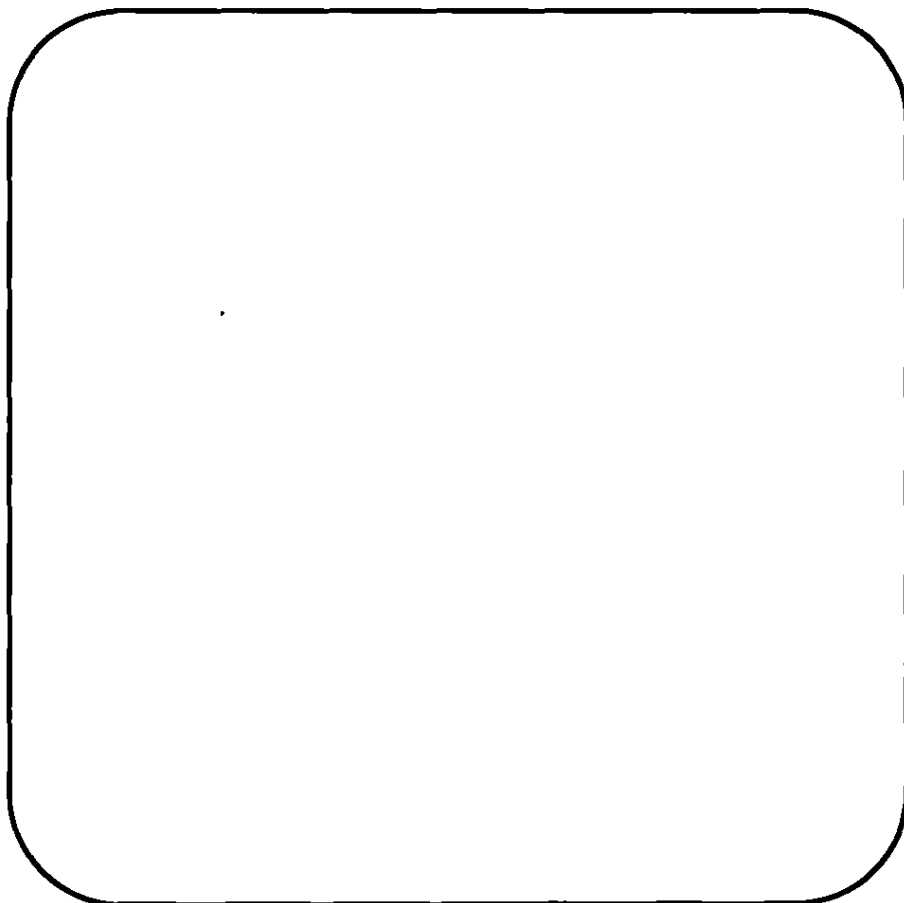
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04052110 00000000 Folios: 128
Fecha (AMB): 2004-06-03 17:05:41
Tramite : 011 PCT-PATENT X79 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 43,980
FECHA : JUNIO 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21261189	02/03/2004	3,865,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	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
GLAXO GROUP LIMITED**

PODER DE REPRESENTACION

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

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G228474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

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

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

NOTARIO OTORGÓ ESTE
DOCUMENTO PÚBLICO EN
FOTOCOPIAS QUE SE TENDRÁN A LA VISTA
20 NOV 2011
BOGOTÁ, D.C. - COLOMBIA
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 C

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

CERTIFICO:

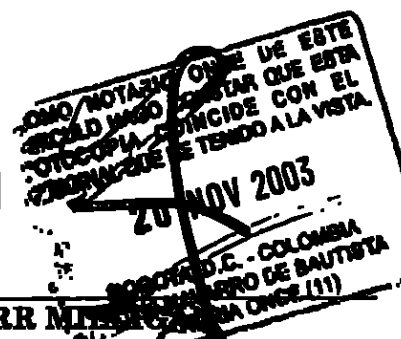
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

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

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


JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 14 August 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.

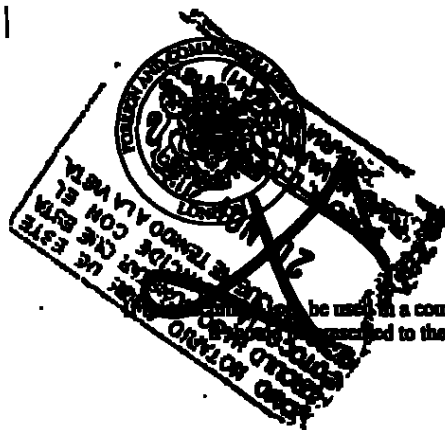
8. Number/sous No **G229474**

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



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

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

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

Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

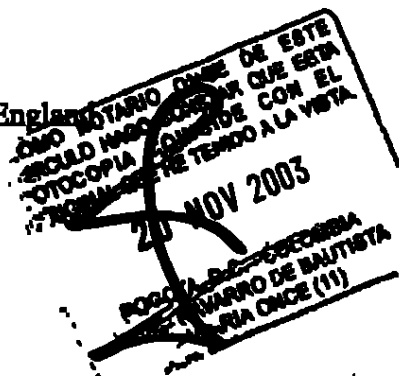
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia,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

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

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



PC 4346. 7

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/047552 A2

- (31) International Patent Classification⁷: A61K 9/22, 9/46, 31/00 (74) Agent: REED, Michael, Antony; GlaxoSmithKline, 980 Great West Road (CN925.1), Brentford, Middlesex TW8 9QS (GB).
- (23) International Application Number: PCT/GB02/13715 (31) Designated States (national): AH, 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, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KI, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 4 December 2002 (04.12.2002) (34) 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, SI, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TO).
- (25) Filing Language: English (30) Priority Data: 0129117A 5 December 2001 (05.12.2001) GB
- (26) Publication Language: English (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB); Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BAKER, Robert, William (GB/GB); GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). DOW, Alan, David (GB/GB); GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). SUMMERS, Simon, John (GB/GB); GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). WESTRUP, Julius (GB/GB); GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 3AW (GB).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 03/047552 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for oral administration capable of rapid disintegration and dissolution within the gastrointestinal tract comprising a 5HT₁ receptor agonist as active ingredient, in particular a composition in solid-dosage form that is intended to be swallowed, and methods of treatment of cephalic pain, especially migraine, using such composition.

J

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

The present invention relates to a pharmaceutical composition for oral administration capable of rapid disintegration and dispersion within the gastrointestinal tract comprising a 5HT₁ receptor agonist as active ingredient, in particular a composition in solid-dosage form that is intended to be swallowed.

5HT₁ receptor agonists are useful in the treatment of conditions associated with cephalic pain such as migraine, cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, headache associated with substances or their withdrawal, rebound headache and tension headache. 5HT₁ receptor agonists are well known in the art and the term is to be broadly understood to include 5HT₁ receptor agonists of all types including, but not limited to, 5HT_{1A}-like receptor agonists, 5HT_{1B} receptor agonists, 5HT_{1D} receptor agonists and 5HT_{1F} receptor agonists. Particular reference is made to the compounds sumatriptan (described for example in GB Patent No. 2162522, incorporated herein by reference), naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, frovatriptan, eletriptan, almotriptan, avitriptan, donitriptan, alniditan, ALX-0646, LY334370, U1092281, IS159 and PNY142833. Especial reference is made to the compound sumatriptan.

An extensive worldwide clinical trials program has demonstrated the efficacy and tolerability of sumatriptan (marketed in subcutaneous, oral, intranasal and rectal formulations) as an acute treatment for migraine.

20 With sumatriptan subcutaneous injection (6mg), a statistically significant difference from placebo in headache relief is seen as early as 10 minutes after dosing; headache relief at 2 hours post-injection has been reported by 70-82% of patients using this dosage form.

25 With sumatriptan nasal spray (20mg), a statistically significant difference from placebo in headache relief is seen as early as 15 minutes after dosing; headache relief at 2 hours post-dose has been reported by 55-84% of patients using this dosage form.

With the currently marketed sumatriptan tablets (50mg and 100mg), a statistically significant difference from placebo in headache relief is seen at 30 minutes after dosing; headache relief at 4 hours post-dose has been reported by about 65-78% of patients using this dosage form.

WO92/15295 (Glaxo Group Limited), incorporated herein by reference, discloses known solid-dosage form pharmaceutical compositions, and in particular film-coated tablets, useful in the treatment of conditions associated with cephalic pain.

5 The pharmacokinetics of sumatriptan are well known. Following oral dosing of sumatriptan solution to healthy volunteers, drug absorption is rapid, with maximum plasma concentrations achieved in approximately an hour. Currently marketed tablet formulations (marketed as Imigran® and Imitrex®) reach median maximum plasma concentrations a little later, sometimes up to 2 hours post-dose. Previous pharmacokinetic studies with a variety of oral formulations of sumatriptan, including solutions, demonstrated similar exposure to the drug as measured by the area under concentration-time curve (AUC) for the time period 0-10 infinity, and similar maximum observed plasma concentrations (C_{max}) compared to the currently marketed tablet. Food has no significant effect on the overall bioavailability of sumatriptan administered orally, but delays T_{max} (time to maximum observed serum concentrations) by about 0.5 hour; this is typical of most compounds absorbed in the small intestine because food delays gastric emptying. A similar delay is observed when sumatriptan is administered to patients during a migraine attack. It is believed that gastric stasis as a result of a migraine attack is responsible for the change in pharmacokinetic profile. This delay results in lower systemic concentrations during the initial absorption phase. A reduced disintegration (tablet erosion) rate for the currently marketed sumatriptan tablets in the stomach and delayed stomach emptying are likely consequences of gastric stasis. Any delay in the absorption of a migraine treatment is likely to delay onset of pain relief.

25 In Fuseau E. *et al.*, Clinical Therapeutics., 23(2), 242-51, Feb. 2001 the effect of encapsulation on the absorption of sumatriptan tablets in healthy volunteers and patients during a migraine was studied. It was concluded that encapsulation delayed sumatriptan absorption; the concentrations observed during the first two hours post-dose were not equivalent and were lower when the tablet was encapsulated. Encapsulation was thus associated with a trend toward slower onset of efficacy as measured by relief of headache and nausea and time to meaningful relief.

30 Oral administration constitutes a preferred route for administration of pharmaceuticals since this route is particularly convenient and acceptable to patients. Unfortunately, as indicated above, currently marketed oral compositions of 5HT₁ receptor agonists may be associated with certain disadvantages in the treatment of conditions associated with cephalic pain. For example, such conditions, particularly migraine, are associated with nausea, vomiting and

gastrointestinal dysfunction in the form of reduced gastric motility and delayed gastric emptying which potentially lead to a delay and/or an impairment of the rate of drug absorption.

- 5 WO92/11003 (Laboratoires Glaxo), incorporated herein by reference, discloses effervescent pharmaceutical compositions for oral use useful in the treatment of conditions associated with cephalic pain. Such effervescent compositions are intended to be dissolved and/or dispersed in an aqueous medium prior to being taken by the patient. The effervescent compositions disclosed in WO92/11003 result in the drug being more rapidly absorbed into the plasma when compared to conventional tablet formulations.
- 10 However, an effervescent tablet formulation requires water to allow you to take the medication, i.e. it has to be dissolved/suspended prior to swallowing. This is not considered commercially attractive from the perspective of patient convenience and, for a patient who suffers from e.g. migraines in everyday circumstances, it can be indiscreet to have to use such a formulation type.
- 15 In addition, where the active ingredient has an inherently bitter taste (and especially where such a bitter-tasting active ingredient has a recommended therapeutic dose of 25mg or greater, as is the case for sumatriptan and its pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof) a key disadvantage of formulations where an effervescent tablet is first dissolved in water prior to swallowing is that the bitter taste makes the solution unpalatable;
- 20 taste-masking of such solutions is difficult to accomplish successfully. Taking an unpalatable medicament is especially problematic for patients suffering from cephalic pain, and especially from migraines, due to the increase in nausea that would result, which in turn would lead to an increased likelihood of vomiting.
- In addition, traditional effervescent tablets generally need to be prepared in an especially dry environment, i.e. require more manufacturing controls. Traditional effervescent tablets also tend to be particularly friable and in general in commercial manufacture have to be packed quickly into non-permeable packaging to avoid moisture ingress and/or tablet breakup.
- 25
- 30 Although traditional effervescent tablets can, in theory, be swallowed directly, in practice this is not recommended and in addition would present further disadvantages. Such effervescent tablets tend to be relatively large and thus difficult to swallow; such effervescent tablets are also generally uncoated (and are not easily film-coated by conventional methods, and especially cannot be provided with an aqueous film coat) and, as indicated above, are particularly friable. Thus, where the active ingredient has an inherently bitter taste (and

especially where such a bitter-tasting active ingredient has a recommended therapeutic dose of 25mg or greater, as is the case for sumatriptan and its pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof) these characteristics are likely to mean a tablet swallowed in this way would be unpalatable. In addition, there would be a disadvantage caused by the extent of effervescence produced in swallowing such a tablet directly, in terms of distending the stomach, increased gas in the oesophagus, and increased nausea. Again, these disadvantages would be especially problematic for a patient suffering from cephalic pain, and in particular migraine, where unpalatability and/or increased gas and/or increased nausea would increase the likelihood of vomiting.

- 10 It would be highly advantageous to have a medicament that combined the convenience to the patient of a tablet formulation that may be swallowed whole with the benefit of the rapid absorption properties of an effervescent formulation. Such a formulation would be particularly advantageous in the treatment of conditions associated with gastrointestinal dysfunction such as migraine and conditions where rapid disintegration and dispersion of an orally administered composition is required.

The present invention relates to a fast disintegrating and dispersing solid-dosage form pharmaceutical composition which has an improved pharmacokinetic profile (an increased rate of absorption) relative to currently marketed 5HT₁ receptor agonist solid-dosage formulations (especially the currently marketed sumatriptan solid-dosage tablet formulations); such a composition is expected to provide faster onset of action and/or higher efficacy rates for a patient suffering from cephalic pain, especially migraine. The present invention thus provides a unique solution to the problem of gastric stasis in such a patient.

It has surprisingly been found that the rate of dissolution of a 5HT₁ receptor agonist from an orally administered composition can be enhanced by the use of an effervescent couple in combination with a disintegrant, an insoluble filler and a wicking agent. The enhanced dissolution rate has also been shown to result in improved absorption *in vivo*.

Accordingly, the present invention provides in a first aspect a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a compound which acts as a 5HT₁ receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, as active ingredient together with the base component of an effervescent couple, a disintegrant and an insoluble filler, wherein the base component comprises from about 5 to about 50 % by weight, the disintegrant comprises from about 0.5 to about 10 % by weight, and the insoluble filler comprises from about 30 to about 99 % by weight, said insoluble filler

including a wicking agent which comprises from about 1 to about 99 % by weight, based on the dry weight of the dosage form, wherein greater than about 70 %, preferably about 80 %, more preferably about 90 % of the active ingredient is dissolved in simulated gastric fluid (SGF) within five minutes in USP II apparatus at the discriminating paddle speed of 10 rpm.

- 5 In preferred embodiments of the present invention, the extent of effervescence (volume of gas) produced is considerably less than that produced by traditional effervescent tablets. In particular, as indicated below, the % amount of the base component can be significantly less than 50%, and also the absolute amount of this component in a single unit of the dosage form will typically be much lower than in traditional effervescent tablets in view of the smaller size of the overall unit dosage form (typically a single unit of the dosage form has a target compression weight of between about 100 mg and about 600 mg, preferably between 150 mg and 450 mg).

- 15 in the context of the present invention, by "for oral administration" is meant that the pharmaceutical composition is in a solid-dosage form that is intended to be swallowed whole, and is not primarily intended for dissolution or suspension in water prior to administration; however, the composition of the present invention may in certain embodiments meet the requirements of a dispersible tablet in terms of fineness of dispersion and rate of dispersion as defined by the European Pharmacopoeia and/or British Pharmacopoeia. Such dosage forms may take the form of tablets and capsules and may be prepared according to conventional techniques well known in the art of pharmacy for the manufacture of solid-dosage forms. Preferably, the composition of the present invention is in the form of a 'swallow' tablet. For the avoidance of doubt, a 'swallow' tablet is a tablet which is intended to be swallowed whole (generally with a small amount of liquid, e.g. water); it is not one which is primarily intended for dissolution or suspension in water prior to administration (such as, for example, a tablet as described in WO82/11003 and which also contains a substantial quantity of both components of an effervescent couple), and also it is not one which is primarily intended for dissolution 'in the mouth' (in an 'oral melt' form).

- 30 By pharmaceutically acceptable derivative is meant any pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or amide, or salt or solvate of such ester or amide of the 5HT₁ receptor agonist or any other compound which upon administration to the recipient is capable of providing (directly or indirectly) the 5HT₁ receptor agonist or an active metabolite or residue thereof.

Suitable pharmaceutically acceptable salts according to the invention include acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochlorides, hydrobromides, phosphates and sulfates and with organic acids, for example tartrates, maleates, fumarates, succinates and sulfonates.

- 5 Suitable 5HT₁ receptor agonists for use according to the invention include sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, frovatriptan, almotriptan, avitriptan, donitriptan, alniditan, ALX-0648, LY334370, U1092281, IS159 and PNY142833. Naratriptan and sumatriptan are preferred, with sumatriptan being particularly preferred. A preferred form of sumatriptan is the succinate salt, particularly the 1:1 succinate. The 5HT₁ receptor
10 agonists may be used alone or in combination with each other.

Suitably, the 5HT₁ receptor agonist when used according to the invention comprises from about 0.001 to about 55 % by weight, preferably about 0.01 to about 45 %, more preferably about 0.1 to about 40 %, especially about 1 to about 35 %, more especially about 20 to about 35 %, based on the dry weight of the dosage form.

- 15 The meaning of the terms disintegration and dispersion as used herein will be well understood by the skilled addressees.

In one embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition further comprises the acid component of an effervescent couple.

- An effervescent couple consists essentially of an acid component and a base component,
20 which components react in the presence of water to form a gas. The acid component may comprise, for example, the 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof itself (where it has an acidic character or can provide a component with acidic character in an aqueous environment), or an aliphatic carboxylic acid or a salt thereof, such as citric or tartaric acid and salts thereof. Alternatively, the acid component may be
25 provided by the stomach acid rather than being part of the pharmaceutical composition. Preferably, the acid component is the 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof (such as sumatriptan or naratriptan, especially in the form of salts thereof, for example the succinate salt, such as sumatriptan succinate (1:1)). The acid components may be used alone or in combination with each other. Suitably, the acid
30 component comprises the 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, together with an aliphatic carboxylic acid or a salt thereof, such as citric or tartaric acid and salts thereof. Suitably, the acid component (including the 5HT₁ receptor agonist or pharmaceutically acceptable derivative thereof when it is functioning as an acid component)

- comprises up to about 55 % by weight, preferably from about 5 to about 50 %, more preferably about 10 to about 45 %, especially about 15 to about 40 %, more especially about 20 to about 35 %, based on the dry weight of the dosage form. The base component may comprise, for example, an alkali metal or alkaline earth metal carbonate or bicarbonate, such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, magnesium carbonate or calcium carbonate. The base component is preferably sodium bicarbonate. The base components may be used alone or in combination with each other. Suitably, the base component comprises from about 5 to about 50 % by weight, preferably about 7 to about 20 %, more preferably about 8 to about 15 %, especially about 9 to about 12 %, based on the dry weight of the dosage form. Acids may be monoprotic or polyprotic; similarly, bases may be monobasic or polybasic. Calculated in terms of acid/base normalities (N), the ratio of acid component to base component may conveniently be within the range of from about 1:10 to about 10:1, preferably from about 1:5 to about 5:1, more preferably about 1:3 to about 3:1, most preferably about 1:2 to about 2:1.
- Disintegrants, when used in the compositions of the present invention, swell when they come into contact with water. Suitable disintegrants will be well known to the person skilled in the art and a non-limiting list of examples includes croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, cross-linked polyvinylpyrrolidone, povidone, starch (e.g. maize starch, pregelatinised starch), low substituted hydroxypropylcellulose, alginic acid, sodium alginate, tribasic calcium phosphate, calcium sulfate, calcium carboxymethylcellulose, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, colloidal silicon dioxide, docusate sodium, guar gum, hydroxypropyl cellulose, magnesium aluminium silicate, methylcellulose, polacrillin potassium and polyvinyl pyrrolidone. Croscarmellose sodium is preferred. The disintegrants may be used alone or in combination with each other. Suitably, the disintegrant comprises from about 0.5 to about 10 % by weight, preferably about 2 to about 8 %, more preferably about 3 to about 7 %, especially about 4 to about 6 %, more especially about 5 %, based on the dry weight of the dosage form.
- Insoluble fillers are inert substances that provide bulk and stability when used in the compositions of the present invention. Some insoluble fillers may also act as wicking agents. Wicking agents, when used in the compositions of the present invention, have a porous nature and draw water into and throughout the solid dosage form. Suitable wicking agents will be well known to the person skilled in the art and a non-limiting list of examples includes microcrystalline cellulose (available as, for example, AvicelTM), croscarmellose sodium, crospovidone, starch, calcium carboxymethylcellulose, silicified microcrystalline cellulose, magnesium oxide and tragacanth. Microcrystalline cellulose is preferred. The

15 wicking agents may be used alone or in combination with each other. Suitably, the wicking agent comprises from about 1 to about 99 % by weight, preferably about 1 to about 80 %, more preferably about 5 to about 65 %, especially about 12 to about 55 %, more especially about 18 to about 50 %, based on the dry weight of the dosage form. Other suitable

5 insoluble fillers include dibasic calcium phosphate dihydrate, anhydrous dibasic calcium phosphate (available as, for example, EmcompressTM), tribasic calcium phosphate, calcium carbonate, magnesium carbonate, calcium sulfate, cellulose acetate, powdered cellulose, kaolin, polymethacrylates and talc. Anhydrous dibasic calcium phosphate is preferred. The insoluble fillers may be used alone or in combination with each other. Suitably, the insoluble

10 filler, including the wicking agent, comprises from about 30 to about 99 % by weight, preferably about 35 to about 80 %, more preferably about 40 to about 70 %, especially about 45 to 65 %, based on the dry weight of the dosage form.

Thus, in an embodiment of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition as hereinbefore described wherein the 5HT₁ receptor agonist or

15 a pharmaceutically acceptable derivative thereof comprises from about 0.001 to about 55 % by weight, preferably about 0.01 to about 45 %, more preferably about 0.1 to 40 %, especially about 1 to about 35 %, more especially about 20 to about 35 %, the base component of the effervescent couple comprises from about 5 to about 50 % by weight, preferably about 7 to about 20 %, more preferably about 8 to about 15 %, especially about 9

20 to about 12 %, the disintegrant comprises from about 0.5 to about 10 % by weight, preferably about 2 to about 8 %, more preferably about 3 to about 7 %, especially about 4 to about 6 %, more especially about 5 %, the insoluble filler, including the wicking agent, comprises from about 35 to about 80 % by weight, preferably about 40 to about 70 %, more preferably about 45 to about 65 %, and the wicking agent comprises from about 1 to about

25 80 % by weight, preferably about 5 to about 65 %, more preferably about 12 to about 55 %, especially about 18 to about 50 %, based on the dry weight of the dosage form.

In a further embodiment of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition as hereinbefore described wherein the 5HT₁ receptor agonist or a

30 pharmaceutically acceptable derivative thereof comprises sumatriptan or naratriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, preferably sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, more preferably in the form of its succinate (1:1) salt, the base component of the effervescent couple comprises sodium bicarbonate, the disintegrant comprises croscarmellose sodium and the insoluble filler comprises microcrystalline cellulose.

16
In a further embodiment of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition as hereinbefore described wherein the 5-HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof comprises sumatriptan or naratriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, preferably sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, more preferably in the form of its succinate (1:1) salt, the base component of the effervescent couple comprises sodium bicarbonate, the disintegrant comprises croscarmellose sodium and the insoluble filler comprises dibasic calcium phosphate, preferably anhydrous dibasic calcium phosphate.

10 In a further embodiment of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition as hereinbefore described wherein the 5-HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof comprises sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, preferably in the form of its succinate (1:1) salt, the base component of the effervescent couple comprises sodium bicarbonate, the disintegrant comprises croscarmellose sodium, and the insoluble filler comprises anhydrous
15 dibasic calcium phosphate or microcrystalline cellulose or a mixture thereof.

The inclusion of one or more insoluble fillers in the compositions of the present invention also provides the composition with improved handling properties during manufacture as compared with a conventional tablet formulation (for example, a formulation as disclosed in WO92/15295).

20 In addition to the ingredients described above, the pharmaceutical composition of the present invention may further comprise pharmaceutically acceptable carriers and excipients such as binding agents (e.g. pregelatinised starch, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose) and lubricants (e.g. stearic acid, magnesium stearate, talc, sodium benzoate and hydrogenated vegetable oil).

25 Although pharmaceutical compositions according to the present invention, and in particular tablet compositions, will in general require non-permeable (e.g. foil/foil) packaging for commercial long-term storage, in certain embodiments (and in particular those embodiments where the 5-HT₁ receptor agonist is sumatriptan (1:1) succinate salt and no other and/or no stronger conjugate acid component is present) they are able to withstand
30 storage in an open vessel in 30°C/60% RH environmental conditions for at least 1 month and can generally be manufactured in standard tableting facilities i.e. with normal controls and no especially onerous low humidity requirements.

Many drug substances have an inherently bitter taste. The unpleasant taste that is sometimes associated with oral administration of a composition comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof may be substantially eliminated by the use of a film coat on the solid core. The solid core comprises the 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof. Moreover, when used in the compositions of the present invention, the film coat delays the disintegration of the solid dosage form until it reaches the stomach. A film coat can also aid swallowing, can make the solid dosage form aesthetically more pleasing, and generally makes the solid-dosage form less friable.

Accordingly, in one embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition as hereinbefore described in the form of a tablet which is film-coated.

The film coating may suitably comprise a polymer. Suitable polymers will be well known to the person skilled in the art and a non-limiting list of examples includes cellulose ethers, for example, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose or methylcellulose, and copolymers of methacrylic acid and methyl methacrylate. Preferably, the film coating will comprise hydroxypropylmethyl cellulose.

The total film coating solids are generally applied to the solid dosage form, for example the tablet core, in an amount of from about 0.5 to 10 % by weight, preferably about 1 to about 4 %, more preferably about 2 to about 3 %, based on the dry weight of the dosage form. For example, about 8 mg of coat is used for a tablet core weighing about 300 or about 400 mg, and about 4 mg of coat is used for a tablet core weighing about 175 mg.

The film coating may additionally comprise any pharmaceutically acceptable colourants or opacifiers including water soluble dyes, aluminium lakes of water soluble dyes and inorganic pigments such as titanium dioxide and iron oxide.

The film coating may also contain one or more plasticising agents conventionally used in polymeric film coatings, for examples, polyethylene glycol, propylene glycol, dibutyl sebacate, mineral oil, sesame oil, diethyl phthalate and triacetin. Proprietary film coating materials, such as Opaspray and Opadry, obtainable from Colorcon Ltd., UK, may be used.

The taste of oral compositions may also be improved by the use of flavouring and/or sweetening agents. Suitable flavouring agents will be well known to the person skilled in the art and a non-limiting list of examples includes lemon, orange, grapefruit, vanilla, caramel, butterscotch, hazelnut or mint flavouring. Suitable sweetening agents for use in the

compositions of the invention will be well known to the person skilled in the art and a non-limiting list of examples includes sucrose, saccharin, cyclamic acid and alkali or alkali earth metal salts thereof, mannitol, acesulfame-K, stevioside, thaumatin and aspartame. The flavouring and/or sweetening agents may be used alone or in combination with each other.

5 In a second aspect, the present invention provides a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration as hereinbefore described for use in the treatment of conditions associated with cephalic pain such as cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, headache associated with substances or their withdrawal, rebound headache, tension headache and, in particular,
10 *migraine*. Suitably, the 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is sumatriptan or naratriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, preferably sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, more preferably sumatriptan succinate (1:1) salt.

It will be appreciated that reference to treatment is intended to include prophylaxis as well as
15 the alleviation of established symptoms.

According to a third aspect of the present invention, there is provided the use of a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration as hereinbefore described in the manufacture of a medicament for treating conditions associated with cephalic pain such as cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with
20 vascular disorders, headache associated with substances or their withdrawal, rebound headache, tension headache and, in particular, *migraine*. Suitably, the 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is sumatriptan or naratriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, preferably sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, more preferably sumatriptan succinate (1:1) salt.

25 A fourth aspect of the present invention provides a method of treating a mammal, including a human, suffering from or susceptible to conditions associated with cephalic pain such as cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, headache associated with substances or their withdrawal, rebound headache, tension headache and, in particular, *migraine*, which comprises oral administration of a
30 solid-dosage form pharmaceutical composition as hereinbefore described. Suitably, the 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is sumatriptan or naratriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, preferably sumatriptan or a

pharmaceutically acceptable derivative thereof, more preferably sumatriptan succinate (1:1) salt.

It will be appreciated that the amount of compounds employed as the active ingredient in the solid-dosage form compositions of the invention will depend on the particular compounds used. Furthermore, the precise therapeutic dose employed will depend on the age and condition of the patient and the nature of the condition to be treated and will be at the ultimate discretion of the attendant physician.

When the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan or naratriptan, the amount of compound employed in the compositions of the invention will be in the range of 0.1 mg to 250 mg. The compositions may be administered for example 1 to 4 times per day, preferably once or twice. When the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, the amount of sumatriptan, preferably in the form of a pharmaceutically acceptable salt, will be in the range of 1 mg to 200 mg, preferably 20 mg to 150 mg, for example 25, 50 or 100 mg, expressed as the weight of free base. When the 5HT₁ receptor agonist is naratriptan, the amount of naratriptan, preferably in the form of a pharmaceutically acceptable salt, will be in the range of 0.1 mg to 25 mg, preferably 1 or 2.5 mg, expressed as the weight of free base. Typically in the treatment of cephalic pain, in particular migraine, the composition is administered as a single dose; if a patient experiences rebound pain or recurrence then a subsequent single dose may be administered after a suitable period in accordance with the instructions provided by the attendant physician. Thus, the treatment of cephalic pain, in particular migraine, envisaged in the context of the present invention is essentially by means of acute, single dose, administration of the active ingredient.

Thus, for the preparation of compositions according to the invention, the active ingredient, the acid component, if any, and the base component may be blended with suitable excipients such as insoluble filler and disintegrant. If desired, one or more of the components of this powder blend may be granulated. Tablets may be prepared, for example, by compression of the powder blend using, if required, a lubricant such as magnesium stearate as an aid to tableting. Capsules may be prepared, for example, by filling of the powder blend into suitable fast-dissolving capsule shells using, if required, a lubricant such as magnesium stearate as an aid to capsule filling.

The solid-dosage form (particularly a tablet) may then be film-coated using a suspension comprising a suitable polymer in a suitable solvent. The preferred solvent for the film coating components is purified water but various classes of organic solvents commonly

used in this art such as alcohols, ketones, ethers and chlorinated hydrocarbons, for example ethanol, acetone, dichloromethane and the like, may also be used. The solvent does not appear in the final product.

5 It is highly desirable in the treatment of acute conditions such as migraine that pharmaceutical compositions have good bioavailability and a rapid onset of action. The solid-dosage form compositions of the present invention have been determined to have excellent disintegration and dispersion properties which result in improved pharmacokinetic parameters. When compared to conventional tablet formulations, the compositions of the present invention disintegrate and disperse more rapidly, resulting in the active ingredient
10 being more rapidly released. This increased speed of drug release leads to faster absorption into the plasma and is thus expected to lead to an enhanced onset of action.

To illustrate the invention further, Tables 1A and 1B show dissolution data for compositions of the present invention compared with a conventional tablet composition. All compositions contained sumatriptan succinate (1:1) salt as the active ingredient and were film-coated.

15 **Table 1A**

time (mins)	% of active ingredient dissolved		
	present invention ¹	present invention ²	conventional tablet formulation ³
0	0	0	0
5	100.5	85.0	20.0
15	102.5	85.0	88.5

¹ for composition, see Example 4 in Table 2A
² for composition, see Example 1 in Table 2A
³ composition as disclosed in WO92/15295

20

Table 1B

time (mins)	% of active ingredient dissolved		
	present invention ¹	present invention ²	conventional tablet formulation ³
0	0	0	0
5	98.0	102.0	59.0
15	99.0	102.0	87.5

¹ for composition, see Example 2 in Table 2A
² for composition, see Example 6 in Table 2A
³ composition as disclosed in WO92/15295

25

21

The data in Table 1A were generated on USP II apparatus, according to USP (25-NF20 Supplement 2) <711 Dissolution>, at the discriminating paddle speed of 10 rpm, using 900 mL of simulated gastric fluid (SGF) as dissolution medium at 37.0 °C ± 0.5 °C. SGF comprised 0.01 M aqueous hydrochloric acid with 2 g/L sodium chloride. Such dissolution tests are typically carried out at 50 rpm but the discriminating paddle speed of 10 rpm was chosen as a model of a patient with reduced gastric motility. A similar dissolution profile was shown when water was used as the dissolution medium.

The data in Table 1B were generated on USP II apparatus, according to USP (25-NF20 Supplement 2) <711 Dissolution>, at the discriminating paddle speed of 30 rpm using the same dissolution medium.

Figure 1 illustrates graphically the dissolution profile generated on USP II apparatus at the discriminating paddle speed of 10rpm of the formulation of the present invention (Example 4) as compared to the corresponding formulation disclosed in WO92/15295 (i.e. as shown in Table 1A).

Thus, in a fifth aspect of the present invention, there is provided the use of a base component of an effervescent couple comprising from about 5 to about 50 % by weight, preferably about 7 to about 20 %, more preferably about 8 to about 15 %, most preferably about 9 to about 12 %, a disintegrant comprising from about 0.5 to about 10 % by weight, preferably about 2 to about 8 %, more preferably about 3 to about 7 %, most preferably about 4 to about 6 %, particularly about 5 %, an insoluble filler comprising from about 30 to 99 % by weight, preferably from about 35 to 80 %, more preferably from about 40 to 70 %, especially about 45 to about 65 %, which includes a wicking agent which itself comprises from about 1 to about 99 % by weight, preferably about 1 to about 80 %, more preferably about 5 to about 65 %, especially about 12 to 65 %, more especially about 18 to 50 %, based on the dry weight of the dosage form, in the preparation of a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration of a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, which composition is capable of rapid disintegration and dispersion in the gastrointestinal tract, and/or which composition is capable of providing rapid *in vivo* absorption of the active ingredient upon single dose administration.

Accordingly, as a sixth aspect of the present invention there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a compound which acts as a

22

5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein greater than about 70 %, preferably greater than about 80%, more preferably greater than about 90%, of the active ingredient is dissolved in simulated gastric fluid (SGF) within five minutes in USP II apparatus at the discriminating paddle speed of about 10 rpm.

Accordingly, as a seventh aspect of the present invention there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a compound which acts as a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein greater than about 90 %, preferably greater than about 95%, of the active ingredient is dissolved in simulated gastric fluid (SGF) within five minutes in USP II apparatus at the discriminating paddle speed of about 30 rpm.

The non-limiting examples in Tables 2A and 2B illustrate compositions according to the invention in which the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its succinate (1:1) salt. Other compounds which act as the 5HT₁ receptor agonist may be formulated in a similar manner. Thus, sumatriptan succinate may be replaced by any of the suitable 5HT₁ receptor agonists described herein, such as, for example, naratriptan, zolmitriptan, eletriptan, rizatriptan, frovatriptan, almotriptan, avitriptan, donitriptan, alniditan, ALX-0846, LY334370, U1092291, IS159 and PNY142633.

Furthermore, these non-limiting examples illustrate compositions according to the invention wherein dibasic calcium phosphate and/or microcrystalline cellulose are employed as insoluble fillers with the microcrystalline cellulose acting as the wicking agent, croscarmellose sodium is employed as the disintegrant, sodium bicarbonate is the base component of the effervescent couple, sumatriptan succinate and/or citric acid is the acid component of the effervescent couple, and magnesium stearate is a lubricant.

The data provided in Tables 1, 2A and 2B furthermore illustrate how specific quantities of base component of an effervescent couple, disintegrant and insoluble filler may be combined with a 5HT₁ receptor agonist as active ingredient to prepare a pharmaceutical composition with rapid disintegration and dispersion properties.

Table 2A: tablet for oral administration (figures are in mg per tablet)

Ingredient	Example												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
sumatriptan succinate	140 ¹	140 ¹	140 ¹	70 ²	70 ²	35 ³	35 ³	140 ¹	140 ¹	70 ²	70 ²	35 ³	35 ³
dibasic calcium phosphate	140	140	0	70	0	35	0	140	0	70	0	35	0
microcrystalline cellulose	3.5	58	198	150.75	220.75	75.37	110.37	24.7	164.7	117.45	187.45	58.725	83.725
croscarmellose sodium	15	20	20	17.5	17.5	8.75	8.75	20	20	17.5	17.5	8.75	8.75
sodium bicarbonate	30	40	40	40	40	20	20	40	40	40	40	20	20
citric acid	0	0	0	0	0	0	0	33.3	33.3	33.3	33.3	16.65	16.65
magnesium stearate	1.5	2	2	1.75	1.75	0.88	0.88	2	2	1.75	1.75	0.875	0.875
TCW	330	400	400	350	350	175	175	400	400	350	350	175	175
film coat								8	8	8	8	4	4
AFTW								408	408	358	358	179	179

SUBSTITUTE SHEET (RULE 20)

W/O 02/04/7552

18

PCT/IB2015/15715

23

Table 2B

Ingredient	Example		
	14	15	16
sumatriptan succinate	140 ¹	70 ²	35 ³
dibasic calcium phosphate	140	70	35
microcrystalline cellulose	58	150.75	75.37
croscarmellose sodium	20	17.5	8.75
sodium bicarbonate	40	40	20
magnesium stearate	2	1.75	0.88
TCW	400	350	175
film coat	8	8	4
AFTW	408	358	179

¹ equivalent to 100 mg sumatriptan free base

² equivalent to 50 mg sumatriptan free base

³ equivalent to 25 mg sumatriptan free base

TCW = target compression weight

AFTW = average final tablet weight

To illustrate the invention further, pharmacokinetic data has been obtained comparing (by means of relevant human trials) solid-dosage formulations of the present invention with corresponding conventional tablet formulations.

The particular pharmacokinetic characteristics referred to hereinafter will be calculated as either mean values or median values, as appropriate (but preferably as indicated below in Tables 3 to 6) for each characteristic, from the individual values obtained for each person (whether a human volunteer or a human patient) studied. In general, such mean or median values will be calculated using trials containing at least 15 people, preferably at least 20 people, and typically between 15 and 35 people, more typically between 20 and 35 people.

Figure 2 shows the mean plasma concentration-time profiles *in vivo* for sumatriptan following a study in 24 healthy volunteers in a fasted state of single oral administration of a standard tablet of sumatriptan or a tablet formulated according to the present invention, both tablets containing 50 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base); both tablets contained sumatriptan 1:1 succinate as active ingredient, and both tablets were film-coated.

Table 3 shows the mean plasma concentration-time profiles from the study illustrated by Figure 2 for the first 30 minutes post-dose.

Table 3

Time (minutes)	Mean plasma concentration (ng/mL)	
	Present invention ¹	Conventional formulation ²
5	0.18	0.08
10	2.40	0.83
15	8.03	4.53
20	13.53	9.61
30	21.41	18.19

¹ for composition, see Example 15 in Table 2B² composition as disclosed in WO92/15295

- 5 Figure 3 shows the mean plasma concentration-time profiles *in vivo* for sumatriptan following a study in 31 healthy volunteers in a fasted state of single oral administration of a standard tablet of sumatriptan or a tablet formulated according to the present invention, both tablets containing 100 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base); both tablets contained sumatriptan 1:1 succinate as active ingredient, and both tablets were film-coated.
- 10 Table 4 shows the mean plasma concentration-time profiles from the study illustrated by Figure 3 for the first 30 minutes post-dose.

Table 4

Time (minutes)	Mean plasma concentration (ng/mL)	
	Present invention ¹	Conventional formulation ²
5	0.24	0.10
10	3.45	1.25
15	13.85	7.17
20	21.80	16.68
30	34.45	32.11

¹ for composition, see Example 14 in Table 2B² composition as disclosed in WO92/15295

- The data from the studies from which Tables 3 and 4 are derived shows that, although the tablet formulations according to the present invention have a similar bioavailability profile to the corresponding conventional tablets based on AUC(0-infinity) and C_{max}, the tablet
- 20 formulations according to the present invention show a marked increase in plasma

concentrations achieved during the first 30 minutes after dosing relative to the conventional tablet.

In particular, the tablet formulations of the present invention show significant improvements in a number of parameters characterising this early time period following dosing as compared to the corresponding conventional tablets, as set out below in Table 5 (relating to the study illustrated in Figure 2) and Table 6 (relating to the study illustrated in Figure 3).

Table 5

Parameter [units]	Present invention ¹	Conventional Formulation ²
AUC (0-0.5h) [ng.h/mL] *	4.03	2.90
T5* [min]	13	16
T10* [min]	17	22
%Cmax, 15 min ** [%]	27	17
%Cmax, 20 min ** [%]	47	36
%Cmax, 30 min ** [%]	74	66

* - median ** - mean T5 - time to reach plasma concentration of 5 ng/mL
T10 - time to reach plasma concentration of 10 ng/mL
¹ for composition, see Example 15 in Table 2B
² corresponding 50mg tablet as disclosed in WO92/15295

Table 6

Parameter [units]	Present invention ¹	Conventional Formulation ²
AUC (0-30min) [ng.h/mL] *	7.01	5.49
T5* [min]	12	15
T10* [min]	16	19
%Cmax, 15 min ** [%]	14	27
%Cmax, 20 min ** [%]	34	44
%Cmax, 30 min ** [%]	63	66

* - median ** - mean T5 - time to reach plasma concentration of 5 ng/mL
T10 - time to reach plasma concentration of 10 ng/mL
¹ for composition, see Example 14 in Table 2B
² corresponding 100mg tablet as disclosed in WO92/15295

Thus, in an eighth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5-HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active

Ingredient wherein single dose administration in human patients provides an increase of greater than or equal to about 20%, preferably greater than or equal to about 25%, in mean plasma concentration of said 5HT₁ receptor agonist *in vivo* at about 15 minutes post-dose relative to a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.

- 5 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and the increase in mean plasma concentration provided at 15 minutes post-dose relative to the standard formulation is greater than or equal to 20%.

10 In a further particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and the increase in mean plasma concentration provided at 15 minutes post-dose relative to the standard formulation is greater than or equal to 25%.

15 In a ninth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides an increase of greater than or equal to about 20%, preferably greater than or equal to about 25%, in mean plasma concentration of said 5HT₁ receptor agonist *in vivo* at about 20 minutes post-dose relative to a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.

20 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and the increase in mean plasma concentration provided at 20 minutes post-dose relative to the standard formulation is greater than or equal to 20%.

In a further particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and the increase in mean plasma concentration provided at 20 minutes post-dose relative to the standard formulation is greater than or equal to 25%.

25 In respect of 5HT₁ receptor agonists which are marketed products, the standard solid-dosage form formulations are those which are currently marketed, whether standard swallow-tablet formulations or 'melt in the mouth'/'oral melt' tablet formulations (for example, those marketed as Maxalt™, Maxalt™ MLT, Zomig™, Zomig™ ZLT, Naramig™, and other marketed formulations of the 5-HT₁ receptor agonists referred to above). In particular, in respect of sumatriptan, the standard solid-dosage form formulations are those marketed as
30 Imigran® and Imitrex® tablets (25 mg, 50 mg and 100 mg), and including those formulations described in WO92/15295.

28

In a tenth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein said composition contains 50 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein
5 single dose administration in human patients provides a mean plasma concentration of sumatriptan *in vivo* of greater than or equal to about 7.0 ng/mL, preferably greater than or equal to about 7.5 ng/mL, more preferably greater than or equal to about 8.0 ng/mL at about 15 minutes post-dose.

In an eleventh aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form
10 pharmaceutical composition for oral administration comprising sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein said composition contains 50 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a mean plasma concentration of sumatriptan *in vivo* of greater than or equal to about 13.0 ng/mL, preferably greater than or
15 equal to about 13.5 ng/mL, more preferably greater than or equal to about 14.0 ng/mL, at about 20 minutes post-dose.

In a twelfth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein said
20 composition contains 100 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a mean plasma concentration of sumatriptan *in vivo* of greater than or equal to about 10.0 ng/mL, preferably greater than or equal to about 11.0 ng/mL, more preferably greater than or equal to about 12.0 ng/mL, most preferably greater than or equal to about 13.0ng/mL, at about 15 minutes post-dose.

In a thirteenth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein said composition contains 100 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein
25 single dose administration in human patients provides a mean plasma concentration of sumatriptan *in vivo* of greater than or equal to about 18.0 ng/mL, preferably greater than or
30 equal to about 19.0 ng/mL, more preferably greater than or equal to about 20.0 ng/mL, most preferably greater than or equal to about 21.0 ng/mL, at about 20 minutes post-dose.

In a fourteenth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides an increase of
5 greater than or equal to about 20%, preferably greater than or equal to about 25%, more preferably greater than or equal to about 30%, most preferably greater than or equal to about 35%, in median AUC(0-0.5h) *in vivo* relative to a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.

In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and the increase in median AUC(0-0.5h) plasma concentration provided
10 relative to the standard formulation is greater than or equal to 20%.

In a further particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and the increase in median plasma AUC(0-0.5h) provided relative to the standard formulation is greater than or equal to 25%.

In a further particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and the increase in median plasma AUC(0-0.5h) provided relative to the standard formulation is greater than or equal to 30%.
15

In a further particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and the increase in median plasma AUC(0-0.5h) provided relative to the
20 standard formulation is greater than or equal to 35%.

In a fifteenth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein said composition contains 50 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein
25 single dose administration in human patients provides a median AUC(0-0.5h) *in vivo* of greater than or equal to about 3.5 ng.h/mL, preferably greater than or equal to about 4.0 ng.h/mL.

In a sixteenth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising sumatriptan or a
30 pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein said composition contains 100 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a median AUC(0-0.5h) *in vivo* of

greater than or equal to about 6.0 ng.h/mL, preferably greater than or equal to about 6.5 ng.h/mL, more preferably greater than or equal to about 7.0 ng.h/mL.

5 In a seventeenth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides greater than or equal to about 25% of mean C_{max} of said 5HT₁ receptor agonist *in vivo* at about 15 minutes post-dose.

10 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50mg (calculated as sumatriptan base), and greater than or equal to 25% of mean C_{max} is provided at 15 minutes post-dose.

In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100mg (calculated as sumatriptan base) and greater than or equal to 25% of mean C_{max} is provided at 15 minutes post-dose.

15 In an eighteenth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides greater than or equal to about 40%, preferably greater than or equal to about 45%, of mean C_{max} of said 20 5HT₁ receptor agonist *in vivo* at about 20 minutes post-dose.

In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50mg (calculated as sumatriptan base), and greater than or equal to 40% of mean C_{max} is provided at 20 minutes post-dose.

25 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50mg (calculated as sumatriptan base), and greater than or equal to 45% of mean C_{max} is provided at 20 minutes post-dose.

In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100mg (calculated as sumatriptan base) and greater than or equal to 40% of mean C_{max} is provided at 20 minutes post-dose.

30 In a nineteenth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist,

preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides a mean T5 value (time to reach a plasma concentration of 5 ng/mL) *in vivo* post dose of less than or equal to about 90%, preferably less than or equal to about 85%, of the value provided by a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.

5 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T5 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 90%.

10 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T5 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 90%.

15 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T5 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 85%.

20 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T5 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 85%.

In a twentieth aspect of the present invention, there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides a mean T10 value (time to reach a plasma concentration of 10 ng/mL) *in vivo* post dose of less than or equal to about 90%, preferably less than or equal to about 85%, more preferably less than or equal to 80%, of the value provided by a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.

30 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50 mg (calculated as sumatriptan base) and the

mean T10 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 90%.

5 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T10 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 90%.

10 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T10 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 85%.

In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T10 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 85%.

15 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T10 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 80%.

20 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100 mg (calculated as sumatriptan base) and the mean T10 value post-dose relative to the standard formulation is less than or equal to about 80%.

25 As indicated above, the formulations of the present invention have been designed to provide faster onset of action and/or higher efficacy rates for patients suffering from cephalic pain (and in particular migraine).

30 In a twenty-first aspect of the present invention there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein single dose administration in human patients suffering from cephalic pain, particularly migraine, provides an onset of action against such pain between about 25 minutes and about 15 minutes, preferably between about 20 minutes and about 15 minutes, more preferably at about 15 minutes, post dose.

In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50 mg (calculated as sumatriptan base) and the time to onset of action is between about 25 minutes and about 20 minutes, preferably at about 20 minutes, more preferably between about 20 minutes and about 15 minutes, most preferably at about 15 minutes, post dose.

In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100 mg (calculated as sumatriptan base) and the time to onset of action is between about 25 minutes and about 20 minutes, preferably at about 20 minutes, more preferably between about 20 minutes and about 15 minutes, most preferably at about 15 minutes, post dose.

In a twenty-second aspect of the present invention there is provided a method of treatment of cephalic pain, particularly migraine, in a human patient, comprising the oral administration, as a single dose, of a solid-dosage form pharmaceutical composition as described hereinbefore, said composition comprising a 5HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, and wherein said method results in an onset of action against such pain between about 25 minutes and about 15 minutes, preferably between about 20 minutes and about 15 minutes, more preferably at about 15 minutes, post dose.

In a typical clinical trial studying the efficacy of acute treatment for cephalic pain (especially migraine), the pain is assessed using a standard 4-point categorical scale (IHS Guidelines for Clinical Trials, Cephalalgia, 20, 2000, pp785-786); the scale thus includes severe pain, moderate pain, mild pain and no pain.

Onset of action is indicated either by assessment (I) which is the time for patients to go one-point downwards on the 4-point pain scale e.g. severe to moderate, or by assessment (II) (the more traditional measure of headache pain relief) which is the time for patients to go from severe pain or moderate pain to mild pain or no pain. Assessment (II) (also referred to in the IHS Guidelines referenced above) can be seen to be a more challenging requirement; as such, the time taken to achieve onset of action by assessment (II) may well be greater in any particular clinical trial than the time taken to achieve onset of action by assessment (I). When assessment (II) is used, the compositions and methods of the present invention will typically achieve an onset of action between about 25 minutes and about 20 minutes, preferably at about 20 minutes post dose, whereas when assessment (I) is used, the compositions and methods of the present invention will typically achieve an onset of action

3A

between about 25 minutes and about 15 minutes, preferably between about 20 minutes and about 15 minutes, more preferably at about 15 minutes, post dose.

Onset of action is determined when a statistically significant difference from placebo in pain relief is seen. The proportion of patients who obtain pain relief on the active ingredient under
5 investigation and on placebo are typically compared using the Mantel-Haenszel method to determine when the necessary statistical significance has been shown.

The actual measurement of pain-relief efficacy in such clinical trials is typically carried out in two ways; the first way uses a stopwatch, whereby a patient indicates the exact time they notice an improvement (e.g. when their pain goes from "severe" to "moderate"), whereas the
10 second way involves a health professional soliciting the patient's pain level at discrete time points (e.g., 15 min, 20 min, 25 min). The IHS Guidelines referenced above discusses both of these measurement methods.

In a twenty-third aspect of the present invention there is provided a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist,
15 preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein single dose administration in human patients suffering from cephalic pain, particularly migraine, provides headache relief at 2 hours post-dose in greater than or equal to 55%, preferably greater than equal to 60%, more preferably greater than or equal to 65%, most preferably greater than or equal to 70%, and especially preferably greater than
20 or equal to 75%, of patients.

In a twenty-fourth aspect of the present invention there is provided a method of treatment of cephalic pain, particularly migraine, in a human patient, comprising the oral administration, as a single dose, of a solid-dosage form pharmaceutical composition as described
25 hereinbefore, said composition comprising a 5HT₁ receptor agonist, preferably sumatriptan, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, and wherein said method provides headache relief at 2 hours post-dose in greater than or equal to 55%, preferably greater than equal to 60%, more preferably greater than or equal to 65%, most preferably greater than or equal to 70%, and especially preferably greater than or equal to 75%, of patients.

30 In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 50 mg (calculated as sumatriptan base) and headache relief at 2 hours post-dose is provided in greater than or equal to 55%, preferably

greater than or equal to 60%, more preferably greater than or equal to 65%, most preferably greater than or equal to 70% of patients.

In a particular embodiment, the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan, present as its 1:1 succinate salt, and present in an amount of 100 mg (calculated as sumatriptan base) and
5 headache relief at 2 hours post-dose is provided in greater than or equal to 55%, preferably greater than equal to 60%, more preferably greater than or equal to 65%, most preferably greater than or equal to 70%, and especially preferably greater than or equal to 75%, of patients.

In a preferred embodiment according to any one of the sixth to twenty-fourth aspects of the
10 present invention, the solid-dosage form pharmaceutical compositions include a base component of an effervescent couple in an amount of about 5 to about 50% by weight, based on the dry weight of the composition.

In a more preferred embodiment according to any one of the sixth to twenty-fourth aspects of the present invention, the solid-dosage form pharmaceutical compositions are those
15 described hereinbefore including the base component of an effervescent couple, a disintegrant and an insoluble filler.

In a most preferred embodiment according to any one of the sixth to twenty-fourth aspects of the present invention the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, especially sumatriptan (1:1) succinate.

20 It can be seen that the times for onset of action post-dose and/or the % of patients in whom headache relief is provided at 2 hours post-dose quoted above for the compositions and methods of the present invention are improved as compared to standard (currently marketed) solid-dosage formulations, and approach and/or reach those values provided (and referred to above) in using injectable and nasal-spray formulations of sumatriptan.
25 Such improvements represent a significant clinical benefit.

The improvements in both pharmacokinetic characteristics and/or clinical characteristics referred to above for the compositions of the present invention are particularly shown in respect of patients who have gastric stasis.

30 The improvements in both pharmacokinetic characteristics and/or clinical characteristics referred to above for the compositions of the present invention may also be shown in respect of patients in a fed state e.g. who experience a migraine attack within ~2 hours of a meal.

Claims

1. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a compound which acts as a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein greater than about 70 %, preferably greater than about 80%, more preferably greater than about 90%, of the active ingredient is dissolved in simulated gastric fluid (SGF) within five minutes in USP II apparatus at the discriminating paddle speed of about 10 rpm.
2. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a compound which acts as a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein greater than about 90 %, preferably greater than about 95%, of the active ingredient is dissolved in simulated gastric fluid (SGF) within five minutes in USP II apparatus at the discriminating paddle speed of about 30 rpm.
3. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides an increase of greater than or equal to about 20%, preferably greater than or equal to about 25%, in mean plasma concentration of said 5HT₁ receptor agonist *in vivo* at about 15 minutes post-dose relative to a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.
4. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides an increase of greater than or equal to about 20%, preferably greater than or equal to about 25%, in mean plasma concentration of said 5HT₁ receptor agonist *in vivo* at about 20 minutes post-dose relative to a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.
5. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides an increase of greater than or equal to about 20%, preferably greater than or equal to about 25%, more preferably greater than or equal to about 30%, most preferably greater than or equal to about 35%, in median AUC(0-0.5h) *in vivo* relative to a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.

37

6. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides greater than or equal to about 25% of mean C_{max} of said 5HT₁ receptor agonist *in vivo* at about 15 minutes post-dose.
7. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides a mean T5 value (time to reach a plasma concentration of 5 ng/mL) *in vivo* post dose of less than or equal to about 90%, preferably less than or equal to about 85%, of the value provided by a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.
8. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides greater than or equal to about 40%, preferably greater than or equal to about 45%, of mean C_{max} of said 5HT₁ receptor agonist *in vivo* at about 20 minutes post-dose.
9. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient wherein single dose administration in human patients provides a mean T10 value (time to reach a plasma concentration of 10 ng/mL) *in vivo* post dose of less than or equal to about 90%, preferably less than or equal to about 85%, more preferably less than or equal to 80%, of the value provided by a standard solid-dosage form formulation of said 5HT₁ receptor agonist.
10. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein single dose administration in human patients suffering from cephalic pain, particularly migraine, provides an onset of action against such pain between about 25 minutes and about 15 minutes, preferably between about 20 minutes and about 15 minutes, more preferably at about 15 minutes, post dose.
11. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, wherein single dose administration in human patients suffering from cephalic pain, particularly migraine, provides headache relief at 2 hours post-dose in greater than or

38

equal to 55%, preferably greater than equal to 60%, more preferably greater than or equal to 65%, most preferably greater than or equal to 70%, and especially preferably greater than or equal to 75%, of patients.

12. A composition as claimed in any one of claims 1 to 11 wherein the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

13. A composition as claimed in claim 12 wherein said composition contains 50 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a mean plasma concentration of sumatriptan *in vivo* of greater than or equal to about 7.0 ng/mL, preferably greater than or equal to about 7.5 ng/mL, more preferably greater than or equal to about 8.0 ng/mL at about 15 minutes post-dose.

14. A composition as claimed in claim 12 wherein said composition contains 50 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a mean plasma concentration of sumatriptan *in vivo* of greater than or equal to about 13.0 ng/mL, preferably greater than or equal to about 13.5 ng/mL, more preferably greater than or equal to about 14.0 ng/mL, at about 20 minutes post-dose.

15. A composition as claimed in claim 12, wherein said composition contains 100 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a mean plasma concentration of sumatriptan *in vivo* of greater than or equal to about 18.0 ng/mL, preferably greater than or equal to about 19.0 ng/mL, more preferably greater than or equal to about 20.0 ng/mL, most preferably greater than or equal to about 21.0 ng/mL, at about 20 minutes post-dose.

16. A composition as claimed in claim 12 wherein said composition contains 100 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a mean plasma concentration of sumatriptan *in vivo* of greater than or equal to about 10.0 ng/mL, preferably greater than or equal to about 11.0 ng/mL, more preferably greater than or equal to about 12.0 ng/mL, most preferably greater than or equal to about 13.0 ng/mL, at about 15 minutes post-dose.

17. A composition as claimed in claim 12, wherein said composition contains 50 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a median AUC(0-0.5h) *in vivo* of greater than or equal to about 3.5 ng.h/mL, preferably greater than or equal to about 4.0 ng.h/mL.

18. A composition as claimed in claim 12, wherein said composition contains 100 mg of sumatriptan (calculated as sumatriptan base), and wherein single dose administration in human patients provides a median AUC(0-0.5h) *in vivo* of greater than or equal to about 6.0 ng.h/mL, preferably greater than or equal to about 6.5 ng.h/mL, more preferably greater than or equal to about 7.0 ng.h/mL.
19. A composition as claimed in any one of claims 12 to 18 wherein the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan (1:1) succinate salt.
20. A composition as claimed in any one of claims 1 to 19 which comprises the base component of an effervescent couple in an amount from about 5 to about 50 % by weight, based on the dry weight of the dosage form.
21. A composition as claimed in any one of claims 1 to 19 which comprises the base component of an effervescent couple, a disintegrant and an insoluble filler, wherein the base component comprises from about 5 to about 50 % by weight, the disintegrant comprises from about 0.5 to about 10 % by weight, and the insoluble filler comprises from about 30 to about 99 % by weight, said insoluble filler including a wicking agent which comprises from about 1 to about 99 % by weight, based on the dry weight of the dosage form.
22. A composition as claimed in claim 21 wherein the base component comprises from about 7 to about 20% by weight.
23. A composition as claimed in claim 21 or claim 22 which further comprises an acid component of an effervescent couple, said acid component (including the 5HT₁ receptor agonist or pharmaceutically acceptable derivative thereof when it is functioning as such) comprises up to about 55 % by weight.
24. A composition as claimed in any one of claims 21 to 23 wherein the 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof comprises sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, the base component of the effervescent couple comprises sodium bicarbonate, the disintegrant comprises croscarmellose sodium, and the insoluble filler comprises anhydrous dibasic calcium phosphate or microcrystalline cellulose or a mixture thereof.
25. A composition as claimed in claim 24 wherein the sumatriptan is present in the form of its succinate (1:1) salt.
26. A composition as claimed in any one of claims 1 to 25 in the form of a tablet.

40

27. A composition as claimed in claim 26 wherein the tablet is film-coated.
28. A solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration as claimed in any one of claims 1 to 27 for use in the treatment of conditions associated with cephalic pain such as cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, headache associated with substances or their withdrawal, rebound headache, tension headache and, in particular, migraine.
29. The use of a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration as claimed in any one of claims 1 to 27 in the manufacture of a medicament for treating conditions associated with cephalic pain such as cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, headache associated with substances or their withdrawal, rebound headache, tension headache and, in particular, migraine.
30. A method of treating a mammal, including a human, suffering from or susceptible to conditions associated with cephalic pain such as cluster headache, chronic paroxysmal hemicrania, headache associated with vascular disorders, headache associated with substances or their withdrawal, rebound headache, tension headache and, in particular, migraine, which comprises oral administration of a solid-dosage form pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 27.
31. A method as claimed in claim 30 comprising the oral administration to a human patient, as a single dose, of the solid-dosage form pharmaceutical composition, and wherein said method results in an onset of action against such pain between about 25 minutes and about 15 minutes post dose.
32. A method as claimed in claim 30 comprising the oral administration to a human patient, as a single dose, of the solid-dosage form pharmaceutical composition, and wherein said method provides headache relief at 2 hours post-dose in greater than or equal to 55% of patients.
33. A method as claimed in any one of claims 30 to 32 wherein the condition associated with cephalic pain is migraine.
34. The use of a base component of an effervescent couple comprising from about 5 to about 50 % by weight, a disintegrant comprising from about 0.5 to about 10 % by weight, and an insoluble filler comprising from about 30 to 99 % by weight which includes a wicking

42

agent which itself comprises from about 1 to about 99 % by weight, based on the dry weight of the dosage form, in the preparation of a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration of a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, which composition is capable of rapid disintegration and dispersion in the gastrointestinal tract.

35. The use of a base component of an effervescent couple comprising from about 5 to about 50 % by weight, a disintegrant comprising from about 0.5 to about 10 % by weight, and an insoluble filler comprising from about 30 to 99 % by weight which includes a wicking agent which itself comprises from about 1 to about 99 % by weight, based on the dry weight of the dosage form, in the preparation of a solid-dosage form pharmaceutical composition for oral administration of a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable derivative thereof as active ingredient, which composition is capable of providing rapid *in vivo* absorption of the active ingredient upon single dose administration.

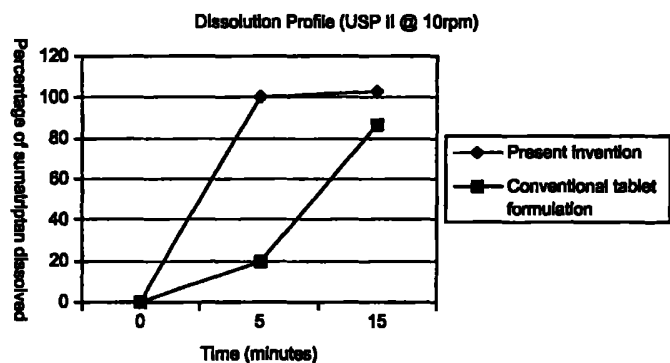
36. The use as claimed in claim 34 or claim 35 wherein the base component comprises about 7 to about 20 % by weight.

37. The use as claimed in any one of claims 34 to 36 wherein the 5HT₁ receptor agonist is sumatriptan or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

38. The use as claimed in claim 37 wherein the sumatriptan is present in the form of its succinate (1:1) salt.

42

FIG. 1



43

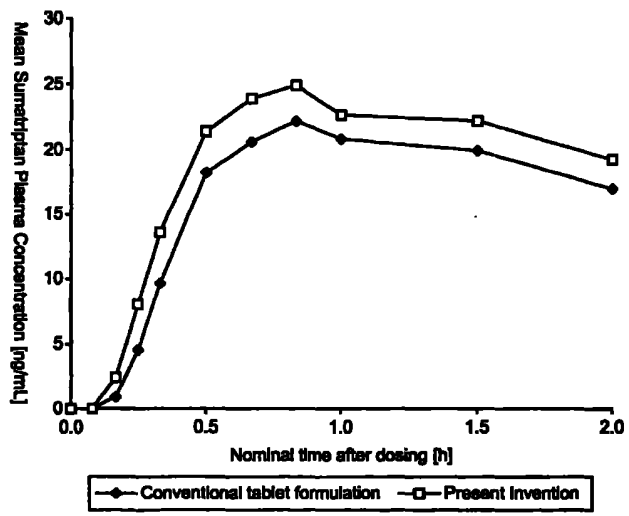


FIG. 2

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

44

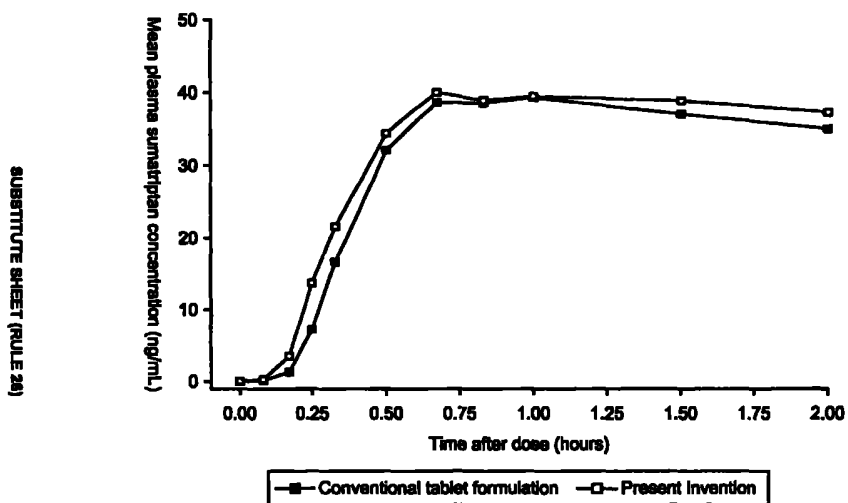


FIG. 3

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13715

AS

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/22 A61K9/46 A61K31/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 80822 A (PROD ETHIQUES ETHYPHARM S A LABORATOIRES) 1 November 2001 (2001-11-01) example 8	1-26, 28-38
X	WO 99 43306 A (BANYU PHARMA CO LTD) 2 September 1999 (1999-09-02) example 14; table 31	1-18, 20-23, 26,28-37
X	ANONYMOUS: "Zomig-ZMT(TM) Orally Disintegrating Tablets" INTERNET ARTICLE, 'Online! 12 February 2001 (2001-02-12), XP002241488 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/212311b1.pdf> 'retrieved on 2003-05-15! page 1 page 2, paragraph 3 -page 10, paragraph 1 -/-	1-18, 26-33

☒ 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.

"B" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2003

Date of mailing of the international search report

06/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13715

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 11003 A (GLAXO LAB SA) 9 July 1992 (1992-07-09) cited in the application example 1 claims	1-20, 26, 28-33
X	WO 92 15295 A (GLAXO GROUP LTD) 17 September 1992 (1992-09-17) cited in the application examples claims	3-19, 26-33
X	WO 98 42344 A (SCHERER LTD R P) 1 October 1998 (1998-10-01) page 12, line 1 - line 5 examples 9,10	1-19, 26, 28-33
X	AHRENS S P ET AL: "Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine." CEPHALALGIA, vol. 19, no. 5, June 1999 (1999-06), pages 525-530, XP002241489 ISSN: 0333-1024 abstract page 525, left-hand column, line 17 -right-hand column, paragraph 1 "Results"	1-18, 26, 28-33
X	WO 01 39836 A (NATCO PHARMA LTD) 7 June 2001 (2001-06-07) page 4, line 10 - line 12 examples claims	1-18, 26, 28-33
X	WO 01 89485 A (HANMI PHARM CO LTD) 29 November 2001 (2001-11-29) examples 6,7	1-18, 26, 28-33

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-38 relate to a dosage form comprising a compound which is defined by its activity, namely "5HT1 receptor agonist". Such claims, in which an active agent is characterized by its activity, can only be clear if instructions, in the form of experimental tests or any testable criteria, are available from the patent documents or from the general knowledge allowing the skilled person to recognise which active agents fall within the functional definition, i.e. the activity, and accordingly within the scope of the claim. Since such instructions are not provided, the concept "5HT1 receptor agonist" is not clear, and therefore the subject-matter of claims 1-38 is not clear (Article 6 PCT). Furthermore, the claims cover all compounds having this activity, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds.

In the present case, the claims so lack clarity and support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the 5HT1 receptor agonists listed on page 1, lines 13-16 of the application. Also the concept of "5HT1 receptor agonist" was included in the search.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/13715

28

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 30-33 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 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant 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.

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13715

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0180822	A	01-11-2001	AU 5482601 A	07-11-2001
			WO 0180822 A2	01-11-2001
			EP 1274398 A2	15-01-2003
			NO 20024947 A	12-12-2002
WO 9943306	A	02-09-1999	AU 2640599 A	15-09-1999
			JP 3228335 B2	12-11-2001
			JP 11310539 A	09-11-1999
			WO 9943306 A1	02-09-1999
WO 9211003	A	09-07-1992	AT 127688 T	15-09-1995
			AU 654313 B2	03-11-1994
			AU 9066591 A	22-07-1992
			BE 1004182 A3	06-10-1992
			CA 2099585 A1	22-06-1992
			CH 684161 A5	29-07-1994
			CZ 9301225 A3	16-02-1994
			DE 69113062 D1	19-10-1995
			DE 69113062 T2	01-02-1996
			DK 563094 T3	04-12-1995
			WO 9211003 A1	09-07-1992
			EP 0563094 A1	06-10-1993
			ES 2078727 T3	16-12-1995
			FR 2670674 A1	26-06-1992
			GB 2250917 A ,B	24-06-1992
			GR 3017701 T3	31-01-1996
			HK 18795 A	17-02-1995
			IE 914482 A1	01-07-1992
			IL 100452 A	18-02-1997
			IT 1252599 B	19-06-1995
			JP 6503826 T	28-04-1994
			KR 188172 B1	01-06-1999
			MX 9102733 A1	01-09-1992
			NZ 241098 A	27-07-1993
			RU 2110992 C1	20-05-1998
			SG 169594 G	28-04-1995
			US 5468504 A	21-11-1995
			ZA 9110052 A	28-10-1992
WO 9215295	A	17-09-1992	AT 165973 T	15-05-1998
			AU 663303 B2	05-10-1995
			AU 1326492 A	06-10-1992
			BE 1005086 A5	13-04-1993
			CA 2105180 A1	09-09-1992
			CH 684242 A5	15-08-1994
			CZ 9301849 A3	15-06-1994
			CY 2011 A	20-02-1998
			DE 69225421 D1	18-06-1998
			DE 69225421 T2	15-10-1998
			DK 503440 T3	18-01-1999
			WO 9215295 A1	17-09-1992
			EP 0503440 A1	16-09-1992
			ES 2117015 T3	01-08-1998
			FR 2673538 A1	11-09-1992
			GB 2254784 A ,B	21-10-1992
			HK 19395 A	17-02-1995
			IE 920726 A1	09-09-1992
			IL 101162 A	20-11-1997

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13715

SO

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9215295 A		IT 1271495 B	30-05-1997
		JP 2986546 B2	06-12-1999
		JP 6505020 T	09-06-1994
		KR 202042 B1	15-06-1999
		MX 9200992 A1	01-09-1992
		NL 9200423 A	01-10-1992
		NZ 241873 A	27-06-1994
		OA 9812 A	15-04-1994
		RU 2098093 C1	10-12-1997
		SG 169294 G	28-04-1995
		US 2002197318 A1	26-12-2002
		US 6020001 A	01-02-2000
		US 5863559 A	26-01-1999
		US 6368627 B1	09-04-2002
		ZA 9201690 A	02-08-1993
WO 9842344 A	01-10-1998	AU 6740298 A	20-10-1998
		EP 0969842 A1	12-01-2000
		WO 9842344 A1	01-10-1998
		JP 2001518925 T	16-10-2001
WO 0139836 A	07-06-2001	AU 2023401 A	12-06-2001
		CA 2392810 A1	07-06-2001
		EP 1246668 A1	09-10-2002
		WO 0139836 A1	07-06-2001
WO 0189485 A	29-11-2001	CN 1380829 T	20-11-2002
		EP 1283703 A1	19-02-2003
		WO 0189485 A1	29-11-2001
		US 2002001617 A1	03-01-2002

**COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE
RECEPTOR DE 5HT₁**

MEMORIA DESCRIPTIVA

5

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral capaz de desintegrarse y dispersarse rápido dentro del tracto gastrointestinal que comprende un agonista de receptor de 5HT₁ como ingrediente activo, en particular una composición en forma de dosis sólida que está diseñada para ser deglutida.

10

Los agonistas de receptor de 5HT₁ son útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico tales como migraña, cefalea de agregación, hemicrania paroximal crónica, cefalea asociada con trastornos vasculares, cefalea asociada con sustancias o su abstinencia, cefalea de rebote y cefalea por tensión. Los agonistas de receptor de 5HT₁ son bien conocidos en la técnica y el término se debe entender ampliamente para incluir agonistas de receptor de 5HT₁ de todos tipos incluyendo, pero sin limitarse a, agonistas de receptor similar a 5HT₁, agonistas de receptor de 5HT_{1B}, agonistas de receptor de 5HT_{1D} y agonistas de receptor de 5HT_{1F}. Se hace referencia particular a los compuestos sumatriptán (descrito por ejemplo en la patente de Gran Bretaña No. 2162522, incorporada aquí por referencia), naratriptán, rizatriptán, zolmitriptán, frovatriptán, eletriptán, almotriptán, avitriptán, donitriptán, alniditán, ALX-0646, LY334370, U1092291, IS159 y

15

20

PNY142633. Especial referencia se hace al compuesto sumatriptán.

Un programa de ensayos clínicos a nivel mundial extensivo ha demostrado la eficacia y tolerabilidad de sumatriptán (comercializado en formulaciones subcutáneas, orales, intranasales y rectales) como un
5 tratamiento agudo para migraña.

Con inyección subcutánea de sumatriptán (6 mg), una diferencia estadísticamente significativa del placebo en el alivio de cefalea se ve tan claramente como 10 minutos después de la dosis; el alivio de cefalea a las 2 horas después de la inyección ha sido reportado por 70-82% de los pacientes
10 que usan esta forma de dosis.

Con aspersión nasal de sumatriptán (20 mg), una diferencia estadísticamente significativa de placebo en alivio de cefalea visto tan temprano como 15 minutos después de la dosis; alivio de cefalea a las 2 horas después de la dosis, ha sido reportado por 55-64% de los pacientes que
15 usan esta forma de dosis.

Con las tabletas de sumatriptán actualmente comercializadas (50 mg y 100 mg), una diferencia estadísticamente significativa del placebo en alivio de cefalea se ve a los 30 minutos después de la dosis; alivio de cefalea a las 4 horas después de la dosis, ha sido reportado por aproximadamente 65-
20 78% de los pacientes que usan esta forma de dosis.

El documento WO92/15295 (Glaxo Group Limited), incorporado aquí por referencia, describe composiciones farmacéuticas en forma de dosis sólida conocidas, y en particular tabletas revestidas con película, útiles en el

tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico.

La farmacocinética de sumatriptán es bien conocida. Después de dosificación oral de solución de sumatriptán a voluntarios sanos, la absorción de fármaco es rápida, con concentraciones en el plasma máximas logradas en aproximadamente una hora. Formulaciones de tabletas actualmente comercializadas (comercializadas como Imigran® y Imitrex®) alcanzan concentraciones en el plasma máximas medianas un poco más tarde, algunas veces hasta 2 horas después de la dosis. Estudios de farmacocinética previos con una variedad de formulaciones orales de sumatriptán, incluyendo soluciones, demostraron exposición similar al fármaco tal como se mide por el área debajo de la curva de concentración- tiempo (AUC) para el periodo 0-infinito, y concentraciones en el plasma observadas máximas similares (C_{máx}) se compararon con la tableta actualmente comercializada. El alimento no tuvo efecto significativo sobre la biodisponibilidad global de sumatriptán administrado por vía oral, excepto retrasos de T_{máx} (tiempo para las concentraciones en el suero observadas máximas) por aproximadamente 0.5 horas; esto es típico de la mayoría de los compuestos absorbidos en el intestino delgado debido a que el alimento se retrasa en el vaciado gástrico. Una demora similar se observa cuando el sumatriptán se administra a pacientes durante un ataque de migraña. Se cree que la estasis gástrica como resultado de ataque de migraña es responsable del cambio en el perfil farmacocinético. Este retraso da por resultado concentraciones sistémicas inferiores durante la fase de absorción inicial. Una velocidad de desintegración reducida (desgaste

de tableta) para las tabletas de sumatriptán actualmente comercializadas, en el estómago y en el vaciado de estómago retardado son probablemente consecuencias de estasis gástrica. Cualquier retraso en la absorción de un tratamiento de migraña es probable que retrase el inicio de alivio del dolor.

5 En Fuseau E. et al., Clinical Therapeutics., 23(2), 242-51, Feb. 2001, se estudió el efecto de la encapsulación sobre la absorción de tabletas de sumatriptán en voluntarios sanos y pacientes durante una migraña. Se concluyó que la encapsulación retardó la absorción de sumatriptán; las concentraciones observadas durante las primeras dos horas después de la
10 dosis no fueron equivalentes y fueron inferiores cuando la tableta fue encapsulada. La encapsulación por lo tanto estaba asociada con una tendencia hacia el inicio más lento de eficacia tal como se mide por alivio de cefalea y náusea y el tiempo de alivio significativo.

 La administración oral constituye una vía preferida para la
15 administración de compuestos farmacéuticos ya que esta vía es particularmente conveniente y aceptable para los pacientes. Infortunadamente, como se indicó anteriormente, las composiciones orales actualmente comercializadas de agonistas de receptor de 5HT₁ se pueden asociar con ciertos inconvenientes en el tratamiento de condiciones asociadas
20 con dolor cefálico. Por ejemplo, dichas condiciones, particularmente migraña, están asociadas con náusea, vómito y disfunción gastrointestinal en forma de motilidad gástrica reducida y evacuación gástrica retardada que potencialmente conduce a un retraso y/o una alteración de la velocidad de

absorción de fármaco.

El documento WO92/11003 (Laboratories Glaxo), incorporado aquí por referencia, describe composiciones farmacéuticas efervescentes para uso oral útiles en el tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico.

5 Dichas composiciones efervescentes están diseñadas para disolverse y/o dispersarse en un medio acuoso antes de ser tomadas por el paciente. Las composiciones efervescentes descritas en el documento WO92/11003 dan por resultado que el fármaco sea absorbido más rápidamente hacia el plasma cuando se comparan con formulaciones de tabletas convencionales.

10 Sin embargo, una formulación de tableta efervescente requiere que el agua le permita al paciente tomar el medicamento, es decir, tenga que ser disuelta/suspendida antes de ser ingerida. Esto no se considera comercialmente atractivo desde el punto de vista de conveniencia del paciente y, para un paciente que padece, por ejemplo, de migrañas en circunstancias
15 diarias, puede ser indiscreto tener que usar dicho tipo de formulación.

Además, en donde el ingrediente activo tiene un sabor inherentemente amargo (y especialmente en donde dicho ingrediente activo de sabor amargo tiene una dosis terapéutica recomendada de 25 mg o más, como es el caso para sumatriptán y las sales y solvatos farmacéuticamente
20 aceptables del mismo), un inconveniente clave de las formulaciones en donde una tableta efervescente primero se disuelve en agua antes de ser ingerida, es que el sabor amargo hace a la solución no palatable; el enmascaramiento del sabor de dichas soluciones es difícil de lograr de manera exitosa. Es

especialmente problemático para los pacientes que padecen dolor cefálico, y especialmente migraña, tomar un medicamento no palatable debido al incremento en náuseas que se produciría, lo cual a su vez conduciría a una probabilidad incrementada de vómito.

5 Además, las tabletas efervescentes tradicionales generalmente necesitan ser preparadas en un ambiente especialmente seco, es decir, requieren más controles de fabricación. Las tabletas efervescentes tradicionales también tienden a ser particularmente frágiles y en general en una fabricación comercial tienen que ser empacadas rápidamente en un
10 empaque no permeable para evitar el ingreso de humedad y/o rompimiento de la tableta.

 Aunque las tabletas efervescentes tradicionales en teoría pueden ser ingeridas directamente, en la práctica eso no se recomienda y además presenta inconvenientes adicionales. Dichas tabletas efervescentes tienden a
15 ser relativamente grandes y es difícil que sean ingeridas; las tabletas efervescentes también son generalmente no revestidas (y no son revestidas con película fácilmente por métodos convencionales, y especialmente no se pueden proveer con una capa de película acuosa) y, como se indicó anteriormente, son particularmente frágiles. Por lo tanto, en donde el
20 ingrediente activo tiene un sabor inherentemente amargo (y especialmente en donde dicho ingrediente activo de sabor amargo tiene una dosis terapéutica recomendada de 25 mg o más, como es el caso para sumatriptán y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo), estas características

probablemente significan que una tableta ingerida de esta manera no sería palatable. Además, habría un inconveniente causado por el grado de efervescencia producido al ingerir la tableta directamente, en términos de distensión del estómago, incremento de gas en el esófago e incremento de náusea. Nuevamente, esos inconvenientes serían especialmente problemáticos para un paciente que padeciera dolor cefálico y en particular migraña, en donde la palatabilidad negativa y/o incremento de gas y/o incremento de náusea aumentaría la probabilidad de vómito.

Sería altamente ventajoso tener un medicamento que combinara la conveniencia al paciente de una formulación de tableta que pudiera ser ingerida entera con el beneficio de las propiedades de absorción rápidas de una formulación efervescente. Dicha formulación sería particularmente ventajosa en el tratamiento de condiciones asociadas con disfunción gastrointestinal tales como migraña y condiciones en donde se requiere una rápida desintegración y dispersión de una composición administrada por vía oral.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de dosis sólida de rápida desintegración y dispersión que tiene un perfil farmacocinético mejorado (una velocidad de absorción incrementada) en relación con formulaciones de dosis sólida de agonista de receptor de 5HT₁ actualmente comercializadas (especialmente las formulaciones de tabletas de dosis sólidas de sumatriptán actualmente comercializadas); se espera que dicha composición provea un inicio de reacción más rápido y/o regímenes de

eficacia mayores para un paciente que padece dolor cefálico, especialmente migraña. La presente invención por lo tanto provee una solución única al problema de estasis gástrico en dicho paciente.

Se ha encontrado sorprendentemente que la velocidad de disolución de un agonista de receptor de 5HT₁ a partir de la composición oralmente administrada se puede incrementar mediante el uso de un par efervescente en combinación con un desintegrante, un llenador insoluble y un agente de absorción. La velocidad de disolución incrementada también ha mostrado que da por resultado una absorción mejorada *in vivo*.

Por consiguiente, la presente invención provee en un primer aspecto una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende un compuesto que actúa como un agonista de receptor de 5HT₁, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo junto con el componente de base de un par efervescente, un desintegrante y un llenador insoluble, en donde el componente de base comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, el desintegrante comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, y el llenador insoluble comprende de alrededor de 30 a aproximadamente 99% en peso, dicho llenador insoluble incluye un agente de absorción que comprende de alrededor de 1 a aproximadamente 99% en peso con base en el peso seco de la forma de dosis, en donde más de aproximadamente 70%, preferiblemente aproximadamente 80%, muy preferiblemente aproximadamente 90% del ingrediente activo se disuelve en

fluido gástrico simulado (SGF) dentro de cinco minutos en un aparato de USPII a la velocidad de paletas discriminante de 10 rpm.

En modalidades preferidas de la presente invención, el grado de efervescencia (el volumen de gas) producido es considerablemente menor que el producido por tabletas efervescentes tradicionales. En particular, como se indica más adelante, el por ciento de la cantidad del componente de base puede ser significativamente menor que 50%, y también la cantidad absoluta del componente en una sola unidad de la forma de dosis típicamente será mucho menor que en tabletas efervescentes tradicionales en vista del tamaño más pequeño de la forma de dosis unitaria global (típicamente una sola unidad de la forma de dosis tiene un peso de compresión objetivo de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 600 mg, preferiblemente entre 150 mg y 450 mg).

En el contexto de la presente invención, por la frase "para administración oral" se entiende que la composición farmacéutica está en forma de dosis sólida que está diseñada para ser ingerida entera, y no está diseñada principalmente para disolverse o suspenderse en agua antes de la administración; sin embargo, la composición de la presente invención en ciertas modalidades puede satisfacer los requerimientos de una tableta dispersable en términos de finura de dispersión y velocidad de dispersión como se define en la farmacopea europea y/o farmacopea británica. Dichas formas de dosis pueden adoptar la forma de tabletas y cápsulas y se pueden preparar de acuerdo con técnicas convencionales bien conocidas en la técnica

de farmacia para la fabricación de formas de dosis sólidas. Preferiblemente, la composición de la presente invención está en forma de una tableta "deglutible". Para evitar duda, una tableta "deglutible" es una tableta que está diseñada para ser ingerida en forma entera (generalmente con una pequeña
5 cantidad de líquido, v.gr., agua); no es una que principalmente está diseñada para disolverse o suspenderse en agua antes de administrarse (tal como, por ejemplo, una tableta como se describe en el documento WO92/11003 y que también contiene una cantidad sustancial de ambos componentes de un par efervescente), y también no es una que principalmente está diseñada para
10 disolverse "en la boca" (en una forma de "derretimiento oral").

Por derivado farmacéuticamente aceptable se entiende cualquier sal, solvato, éster o amida farmacéuticamente aceptable, o sal o solvato de dicho éster o amida del agonista de receptor de 5HT₁ o cualquier otro compuesto que al administrarse al receptor sea capaz de proveer (directa o
15 indirectamente) el agonista de receptor de 5HT₁ o un metabolito activo o residuo del mismo.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de conformidad con la invención incluyen sales ácidas de adición formadas con ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, bromhidratos, fosfatos y sulfatos y
20 con ácidos orgánicos, por ejemplo tartratos, maleatos, fumaratos, succinatos y sulfonatos.

Los agonistas de receptor de 5HT₁ adecuados para usarse de conformidad con la invención incluyen sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán,

61

eletriptán, rizatriptán, frovatriptán, almotriptán, avitriptán, donitriptán, alniditán, ALX-0646, LY334370, U1092291, IS159 y PNY142633. Naratriptán y sumatriptán son preferidos, siendo particularmente preferido el sumatriptán. Una forma preferida de sumatriptán es la sal de succinato, particularmente el succinato 1:1. Los agonistas de receptor de 5HT₁ se pueden usar solos o en combinación unos con otros.

En forma adecuada, el agonista de receptor de 5HT₁ cuando se usa de conformidad con la invención comprende de alrededor de 0.001 a aproximadamente 55% en peso, preferiblemente de alrededor de 0.01 a aproximadamente 45%, muy preferiblemente de alrededor de 0.1 a aproximadamente 40%, especialmente de alrededor de 1 a aproximadamente 35%, muy especialmente de alrededor de 20 a aproximadamente 35%, basado en el peso seco de la forma de dosis.

El significado de los términos desintegración y dispersión como se usa aquí lo entenderá un experto en la técnica.

En una modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica también comprende el componente ácido de un par efervescente.

Un par efervescente consiste esencialmente de un componente ácido y un componente básico, muchos componentes reaccionan en presencia de agua para formar un gas. El componente ácido puede comprender, por ejemplo, el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (en donde tiene un carácter ácido o

puede proveer un componente con carácter ácido en un ambiente acuoso), o un ácido carboxílico alifático o una sal del mismo tal como ácido cítrico o tartárico y sales del mismo. Alternativamente, el componente ácido puede ser provisto por el ácido del estómago más que ser parte de la composición

5 farmacéutica. Preferiblemente, el componente ácido es el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (tal como sumatriptán o naratriptán, especialmente en forma de sales de los mismos, por ejemplo la sal de succinato, tal como succinato de sumatriptán (1:1)). Los componentes ácidos se pueden usar solos o en combinación unos con otros.

10 En forma adecuada, el componente ácido comprende el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un ácido carboxílico alifático o una sal del mismo, tal como ácido cítrico o tartárico y sales de los mismos. En forma adecuada, el componente ácido (Incluyendo el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente

15 aceptable del mismo cuando está funcionando como un componente ácido) comprende hasta aproximadamente 55% en peso, preferiblemente de alrededor de 5 a aproximadamente 50%, muy preferiblemente de alrededor de 10 a aproximadamente 45%, especialmente de alrededor de 15 a aproximadamente 40%, muy especialmente de alrededor de 20 a

20 aproximadamente 35%, con base en el peso seco de la forma de dosis. El componente básico puede comprender, por ejemplo, un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de magnesio o carbonato de calcio.

El componente básico es preferiblemente bicarbonato de sodio. Los componentes básicos pueden usarse solos o en combinación unos con otros. En forma adecuada, el componente básico comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de alrededor de 7 a aproximadamente 20%, muy preferiblemente de alrededor de 8 a aproximadamente 15%, especialmente de alrededor de 9 a aproximadamente 12%, con base en el peso seco de la forma de dosis. Los ácidos pueden ser monopróticos o polipróticos; de manera similar, las bases pueden ser monobásicas o polibásicas. Calculada en términos de normalidades ácido/base (N), la relación de componente ácido a componente básico convenientemente puede estar dentro del intervalo de alrededor de 1:10 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de alrededor de 1:5 a aproximadamente 5:1, muy preferiblemente de alrededor de 1:3 a aproximadamente 3:1, muy preferiblemente aún de alrededor de 1:2 a aproximadamente 2:1.

Cuando se usan en las composiciones de la presente invención, los desintegrantes se hinchan cuando entran en contacto con el agua. Los desintegrantes adecuados serán bien conocidos por un experto en la técnica y una lista no limitante de ejemplos incluye croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona entrelazada, povidona, almidón (v.gr., almidón de maíz, almidón pregelatinizado), hidroxipropilcelulosa sustituida baja, ácido algínico, alginato de sodio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en

polvo, dióxido de silicio coloidal, docusato sódico, goma guar, hidroxipropilcelulosa, silicato de magnesio-aluminio, metilcelulosa, polacrilina de potasio y polivinilpirrolidona. Se prefiere la croscarmelosa sódica. Los desintegrantes se pueden usar solos o en combinación unos con otros. En
5 forma adecuada, el desintegrante comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de alrededor de 2 a aproximadamente 8%, muy preferiblemente de alrededor de 3 a aproximadamente 7%, especialmente de alrededor de 4 a aproximadamente 6%, muy especialmente de alrededor de 5%, con base en el peso seco de la
10 forma de dosis.

Los llenadores insolubles son sustancias inertes que proveen volumen y estabilidad cuando se usan en composiciones de la presente invención. Algunos llenadores insolubles también pueden actuar como agentes de absorción. Los agentes de absorción, cuando se usan en
15 composiciones de la presente invención, tienen una naturaleza porosa y atraen agua hacia y a través de la forma de dosis sólida. Los agentes de absorción adecuados serán bien conocidos por los expertos en la técnica y una lista no limitante de ejemplos incluye celulosa microcristalina (disponible como, por ejemplo, Avicel™), croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón,
20 carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina silicificada, óxido de magnesio y tragacanto. Se prefiere la celulosa microcristalina. Los agentes de absorción se pueden usar solos o en combinación unos con otros. En forma adecuada, el agente de absorción comprende de alrededor de 1 a

aproximadamente 99% en peso, preferiblemente de alrededor de 1 a aproximadamente 80%, muy preferiblemente de alrededor de 5 a aproximadamente 65%, especialmente de alrededor de 12 a aproximadamente 55%, muy especialmente de alrededor de 18 a

5 aproximadamente 50%, con base en el peso seco de la forma de dosis. Otros llenadores insolubles adecuados incluyen fosfato dibásico de calcio dihidratado, fosfato dibásico de calcio anhidro (disponible como, por ejemplo, Emcompress™), fosfato tribásico de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, celulosa en polvo, caolína,

10 polimetacrilatos y talco. Se prefiere el fosfato dibásico de calcio anhidro. Los llenadores insolubles se pueden usar solos o en combinación unos con otros. En forma adecuada, el llenador insoluble, incluyendo el agente absorbente comprende de alrededor de 30 a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de alrededor de 35 a aproximadamente 80%, muy

15 preferiblemente de alrededor de 40 a aproximadamente 70%, especialmente de alrededor de 45 a 65%, con base en el peso seco de la forma de dosis.

Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida como se describió antes en donde el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado

20 farmacéuticamente aceptable del mismo comprende de alrededor de 0.001 a aproximadamente 55% en peso, preferiblemente de alrededor de 0.01 a aproximadamente 45%, muy preferiblemente de alrededor de 0.1 a 40%, especialmente de alrededor de 1 a aproximadamente 35%, muy

especialmente de alrededor de 20 a aproximadamente 35%, el componente de base del par efervescente comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de alrededor de 7 a aproximadamente 20%, muy preferiblemente de alrededor de 8 a
5 aproximadamente 15%, especialmente de alrededor de 9 a aproximadamente 12%, el desintegrante comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de alrededor de 2 a aproximadamente 8%, muy preferiblemente de alrededor de 3 a aproximadamente 7%, especialmente de alrededor de 4 a aproximadamente 6%, muy especialmente de alrededor de
10 5%, el llenador insoluble, incluyendo el agente absorbente, comprende de alrededor de 35 a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de alrededor de 40 a aproximadamente 70%, muy preferiblemente de alrededor de 45 a aproximadamente 65%, y el agente de absorción comprende de alrededor de 1 a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de
15 alrededor de 5 a aproximadamente 65%, muy preferiblemente de alrededor de 12 a aproximadamente 55%, especialmente de alrededor de 18 a aproximadamente 50%, con base en el peso seco de la forma de dosis.

En una modalidad adicional de la presente invención, se provee una composición farmacéutica como se describió antes en donde el agonista
20 de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo comprende sumatriptán o naratriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, muy preferiblemente en forma de su

sal de succinato (1:1), el componente de base del par efervescente comprende bicarbonato de sodio, el desintegrante comprende croscarmelosa sódica y el llenador insoluble comprende celulosa microcristalina.

En una modalidad adicional de la presente invención, se provee
5 una composición farmacéutica en forma de dosis sólida como se describió antes en donde el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo comprende sumatriptán o naratriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, muy
10 preferiblemente en forma de su sal de succinato (1:1), el componente de base del par efervescente comprende bicarbonato de sodio, el desintegrante comprende croscarmelosa sódica y el llenador insoluble comprende fosfato dibásico de calcio, preferiblemente fosfato dibásico de calcio anhidro.

En una modalidad adicional de la presente invención, se provee
15 una composición farmacéutica en forma de dosis sólida como se describió antes en donde el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente en forma de su sal de succinato (1:1), el componente de base del par efervescente
20 comprende bicarbonato de sodio, el desintegrante comprende croscarmelosa sódica y el llenador insoluble comprende fosfato dibásico de calcio anhidro o celulosa microcristalina o una mezcla de los mismos.

La inclusión de uno o más llenadores insolubles en las

composiciones de la presente invención también provee la composición con propiedades de manejo mejoradas durante la elaboración como se compara con una formulación en tableta convencional (por ejemplo, una formulación como se describe en el documento WO92/15295).

5 Además de los ingredientes anteriormente descritos, la composición farmacéutica de la presente invención puede comprender vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (v.gr., almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa) y lubricantes (v.gr., ácido esteárico, estearato de
10 magnesio, talco, benzoato de sodio y aceite vegetal hidrogenado).

Aunque las composiciones farmacéuticas de conformidad con la presente invención, y en particular composiciones de tableta, generalmente requerirán empaque no permeable (v.gr., lámina de aluminio delgada/lámina de aluminio delgada) para almacenamiento a largo plazo comercial, en ciertas
15 modalidades (y en particular aquellas modalidades en donde el agonista de receptor de 5HT₁ es sal de succinato de sumatriptán (1:1) y ningún otro y/o ningún componente ácido conjugado más fuerte está presente) son capaces de resistir el almacenamiento en un recipiente abierto bajo condiciones ambientales de 30°C/60% de HP por lo menos durante 1 mes y generalmente
20 se pueden fabricar en instalaciones de tableteado estándares, es decir, controles normales y sin requerimientos de humedad baja especialmente onerosos.

Muchas sustancias de fármaco tienen un sabor inherentemente

amargo. El sabor desagradable que algunas veces está asociado con la administración oral de una composición que comprende un agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser sustancialmente eliminado usando un revestimiento de película sobre el núcleo sólido. El núcleo sólido comprende el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, cuando se usa en las composiciones de la presente invención, el revestimiento de película demora la desintegración de la forma de dosis sólida hasta que alcanza el estómago. Un revestimiento de película también puede ayudar a la deglución, puede hacer que la forma de dosis sólida sea estéticamente más placentera y generalmente hace que la forma de dosis sólida sea menos frágil.

Por consiguiente, en una modalidad, la presente invención provee una composición farmacéutica como se describió anteriormente en forma de una tableta que es revestida con película.

El revestimiento de película puede comprender adecuadamente un polímero. Los polímeros adecuados serán bien conocidos por un experto en la técnica y una lista no limitante de ejemplos incluye éteres de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa, y copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. Preferiblemente, el revestimiento de película comprenderá hidroxipropilmetilcelulosa.

Los sólidos de revestimiento de película totales generalmente se aplican a la forma de dosis sólida, por ejemplo el núcleo de la tableta, en una cantidad de aproximadamente 0.5 a 10% en peso, preferiblemente de

alrededor de 1 a aproximadamente 4%, muy preferiblemente de alrededor de 2 a aproximadamente 3%, con base en el peso seco de la forma de dosis. Por ejemplo, aproximadamente 8 mg de revestimiento se usan para un núcleo de tableta que pesa aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg, y
5 aproximadamente 4 mg de revestimiento se usan para un núcleo de tableta que pesa aproximadamente 175 mg.

El revestimiento de película puede comprender además cualesquiera colorantes u opacadores farmacéuticamente aceptables incluyendo colorantes solubles en agua, lacas de aluminio de colorantes
10 solubles en agua y pigmentos inorgánicos tales como dióxido de titanio y óxido de hierro.

El revestimiento de película también puede comprender uno o más agentes plastificantes, convencionalmente usados en revestimiento de película polimérica, por ejemplo, polietilenglicol, propilenglicol, sebacato de dibutilo, aceite mineral, aceite de ajonjolí, ftalato de dietilo y triacetina. Los
15 materiales de revestimiento de película propios, tales como Opaspray y Opadry, obtenibles de Colorcon Ltd., RU se pueden usar.

El sabor de las composiciones orales también se puede mejorar mediante el uso de agentes saborizantes y/o edulcorantes. Los agentes
20 saborizantes adecuados serán bien conocidos por los expertos en la técnica y una lista no limitante de ejemplos incluye limón, naranja, toronja, vainilla, caramelo, caramelo de mantequilla, avellana o menta. Los agentes edulcorantes adecuados para usarse en las composiciones de la invención

71

serán bien conocidos por los expertos en la técnica y una lista no limitante de ejemplos incluye sacarosa, sacarina, ácido ciclámico, y sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo del mismo, manitol, acesulfame-K, estevióside, taumatín y aspartame. Los agentes saborizantes y/o edulcorantes se pueden usar solos o en combinación unos con otros.

En un segundo aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral como se describió antes para usarse en el tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico tales como cefalea de agregación, hemicrania paroximal crónica, cefalea asociada con trastornos vasculares, cefalea asociada con sustancias o su abstinencia, cefalea de rebote, cefalea por tensión y, en particular, migraña. En forma adecuada, el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo es sumatriptán o naratriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, muy preferiblemente sal de succinato de sumatriptán (1:1).

Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir profilaxis así como el alivio de síntomas establecidos.

De conformidad con un tercer aspecto de la presente invención, se provee el uso de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para la administración oral como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para tratar condiciones asociadas con dolor cefálico tales

como cefalea de agregación, hemicrania paroximal crónica, cefalea asociada con trastornos vasculares, cefalea asociada con sustancias o su abstinencia, cefalea de rebote, cefalea por tensión y, en particular, migraña. En forma adecuada, el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo es sumatriptán o naratriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, muy preferiblemente sal de succinato de sumatriptán (1:1).

Un cuarto aspecto de la presente invención provee un método para tratar a un mamífero, incluyendo un humano que padece o es susceptible de condiciones asociadas con dolor cefálico tales como cefalea de agregación, hemicrania paroximal crónica, cefalea asociada con trastornos vasculares, cefalea asociada con sustancias o su abstinencia, cefalea de rebote, cefalea por tensión y, en particular, migraña, que comprende la administración oral de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida como se describió anteriormente. En forma adecuada, el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo es sumatriptán o naratriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, muy preferiblemente sal de succinato de sumatriptán (1:1).

Se apreciará que la cantidad de compuestos empleados como el ingrediente activo en las composiciones en forma de dosis sólida de la

invención dependerá de los compuestos particulares usados. Además, la dosis terapéutica precisa empleada dependerá de la edad y condición del paciente así como la naturaleza de la condición que ha de ser tratada y será a la discreción final del médico que atiende al paciente.

- 5 Cuando el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán o naratriptán, la cantidad de compuesto empleado en las composiciones de la invención estará en el intervalo de 0.1 mg a 250 mg. Las composiciones se administrarán por ejemplo 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces. Cuando el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, la cantidad de
- 10 sumatriptán preferiblemente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, estará en el intervalo de 1 mg a 200 mg, preferiblemente 20 mg a 150 mg, por ejemplo 25, 50 ó 100 mg, expresado como el peso de la base libre. Cuando el agonista de receptor de 5HT₁ es naratriptán, la cantidad de naratriptán, preferiblemente en forma de una sal farmacéuticamente
- 15 aceptable, estará en el intervalo de 0.1 mg a 25 mg, preferiblemente 1 ó 2.5 mg, expresado como el peso de base libre. Típicamente, en el tratamiento de dolor cefálico, en particular migraña, la composición se administra como una sola dosis; si un paciente experimenta dolor de rebote o recurrencia entonces una sola dosis subsecuente se puede administrar después de un periodo
- 20 adecuado de conformidad con las instrucciones provistas por el médico que atiende al paciente. Por lo tanto, el tratamiento de dolor cefálico, en particular migraña, contemplado en el contexto de la presente invención es esencialmente por medio de la administración de una sola dosis aguda del

ingrediente activo.

Por lo tanto, para la preparación de composiciones de conformidad con la invención, el ingrediente activo, el componente ácido, si acaso lo hay, y el componente de base se pueden mezclar con excipientes
5 adecuados tales como un llenador insoluble y un desintegrante. Si se desea, uno o más de los componentes de esta mezcla de polvo se puede granular. Las tabletas se pueden preparar, por ejemplo, mediante compresión de la mezcla de polvo usando, si se requiere, un lubricante tal como estearato de magnesio o un auxiliar para tableteado. Las cápsulas se pueden preparar, por
10 ejemplo, llenando del polvo de mezcla corazas de cápsula de rápida disolución adecuadas, usando si se requiere, un lubricante tal como estearato de magnesio como un auxiliar para el llenado de la cápsula.

La forma de dosis sólida (particularmente una tableta) entonces puede ser revestida con película usando una suspensión que comprende un
15 polímero adecuado en un solvente adecuado. El solvente preferido para los componentes de revestimiento de película es agua purificada pero también se pueden usar varias clases de solventes orgánicos comúnmente usados en esta técnica tales como alcoholes, cetonas, éteres e hidrocarburos clorados, por ejemplo etanol, acetona, diclorometano y similares. El solvente no aparece
20 en el producto final.

Es muy conveniente en el tratamiento de condiciones agudas tales como migraña que las composiciones farmacéuticas tengan buena biodisponibilidad y un inicio de acción rápido. Se ha determinado que las

28

composiciones en forma de dosis sólida de la presente invención tienen excelentes propiedades de desintegración y dispersión que dan por resultado parámetros farmacocinéticos mejorados. Cuando se compara con formulaciones de tabletas convencionales, las composiciones de las presente invención se desintegran y dispersan más rápidamente, lo que da por resultado que el ingrediente activo sea liberado de manera más rápida. La velocidad incrementada de liberación de fármaco conduce a una absorción más rápida hacia el plasma y por lo tanto se espera que conduzca a un inicio de acción mejorado.

10 Para ilustrar la invención adicionalmente, los cuadros 1A y 1B muestran datos de disolución para las composiciones de la presente invención en comparación con una composición de tableta convencional. Todas las composiciones contenían sal de succinato de sumatriptán (1:1) como el ingrediente activo y fueron revestidas con película.

15

CUADRO 1A

Tiempo (minutos)	% de ingrediente activo disuelto		
	presente invención ¹	presente invención ²	Formulación de tableta convencional ³
0	0	0	0
5	100.5	85.0	20.0
15	102.5	95.0	86.5

20

¹ para la composición, véase ejemplo 4 en el cuadro 2A

² para la composición, véase ejemplo 1 en el cuadro 2A

³ composición como se describe en WO92/15295.

CUADRO 1B

Tiempo (minutos)	% de ingrediente activo disuelto		
	presente invención ¹	presente invención ²	Formulación de tableta convencional ³
0	0	0	0
5	98.0	102.0	59.0
15	99.0	102.0	97.5

5

¹ para la composición, véase ejemplo 2 en el cuadro 2A

² para la composición, véase ejemplo 6 en el cuadro 2A

³ composición como se describe en WO92/15295.

Los datos del cuadro 1A se generaron en un aparato de USP II,
10 de conformidad con USP (25-NF20 Suplemento 2) <711 Disolución>, a una
velocidad de paletas discriminante de 10 rpm, usando 900 ml de fluido
gástrico simulado (SGF) como medio de disolución a 37.0 °C ± 0.5 °C. SGF
comprendió ácido clorhídrico acuoso 0.01 M con 2 g/l de cloruro de sodio.
Dichas pruebas de disolución se llevan a cabo típicamente a 50 rpm pero la
15 velocidad de paletas discriminatoria de 10 rpm se escogió como un modelo de
un paciente con motilidad gástrica reducida. Se mostró un perfil de disolución
similar cuando se usó agua como el medio de disolución.

Los datos del cuadro 1B se generaron en un aparato de USP II,
de conformidad con USP (25-NF20 Suplemento 2) <711 Disolución>, a una
20 velocidad de paletas discriminante de 30 rpm, usando el mismo medio de
disolución.

La figura 1 ilustra gráficamente el perfil de disolución generado
en el aparato de USP II a la velocidad de paletas discriminante de 10 rpm de la

formulación de la presente invención (ejemplo 4) en comparación con la formulación correspondiente descrita en WO92/15295 (es decir, como se muestra en el cuadro 1A).

Por lo tanto, en un primer aspecto de la presente invención, se

5 provee el uso de un componente de base de un par efervescente que comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de alrededor de 7 a aproximadamente 20%, muy preferiblemente de alrededor de 8 a aproximadamente 15%, muy preferiblemente de alrededor de 9 a aproximadamente 12%, un desintegrante

10 que comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de alrededor de 2 a aproximadamente 8%, muy preferiblemente de alrededor de 3 a aproximadamente 7%, muy preferiblemente aún de alrededor de 4 a aproximadamente 6%, particularmente aproximadamente 5%, un llenador insoluble que comprende

15 de alrededor de 30 a 99% en peso, preferiblemente de alrededor de 35 a 80%, muy preferiblemente de alrededor de 40 a 70%, especialmente de alrededor de 45 a aproximadamente 65%, que incluye un agente de absorción que como tal comprende de alrededor de 1 a aproximadamente 99% en peso, preferiblemente de alrededor de 1 a aproximadamente 80%, muy

20 preferiblemente de alrededor de 5 a aproximadamente 65%, especialmente de alrededor de 12 a 55%, muy especialmente de alrededor de 18 a 50%, con base en el peso seco de la forma de dosis, en la preparación de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral

78

de un agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, dicha composición es capaz de desintegrarse y dispersarse rápidamente en el tracto gastrointestinal y/o dicha composición es capaz de proveer absorción rápida *in vivo* del ingrediente activo con una

5 administración de una sola dosis.

Por consiguiente, como un sexto aspecto de la presente invención se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración que comprende un compuesto que actúa como un agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del

10 mismo como ingrediente activo en donde más de aproximadamente 70%, preferiblemente más de aproximadamente 80%, muy preferiblemente más de aproximadamente 90%, del Ingrediente activo se disuelve en fluido gástrico simulado (SGF) dentro de cinco minutos en el aparato de USP II a la velocidad de paletas discriminante de aproximadamente 10 rpm.

15 Por consiguiente, como un séptimo aspecto de la presente invención se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración que comprende un compuesto que actúa como un agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo en donde más de aproximadamente 90%,

20 preferiblemente más de aproximadamente 95%, del ingrediente activo se disuelve en fluido gástrico simulado (SGF) dentro de cinco minutos en el aparato de USP II a la velocidad de paletas discriminante de aproximadamente 30 rpm.

Los ejemplos no limitantes en los cuadros 2A y 2B ilustran composiciones de conformidad con la invención en los cuales el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato (1:1). Otros compuestos que actúan como el agonista de receptor de 5HT₁ se pueden formular de una manera similar. Por lo tanto, el succinato de sumatriptán puede ser remplazado por cualquiera de los agonistas de receptor de 5HT₁ que aquí se describen, tales como, por ejemplo, naratriptán, zolmitriptán, eletriptán, rizatriptán, frovatriptán, almotriptán, avitriptán, donitriptán, alniditán, ALX-0646, LY334370, U1092291, IS159 y PNY142633.

Además, estos ejemplos no limitantes ilustran composiciones de conformidad con la invención en donde se emplea fosfato dibásico de calcio y/o celulosa microcristalina como llenadores insolubles en donde la celulosa microcristalina actúa como el agente de absorción, la croscarmelosa sódica se emplea como el desintegrante, el bicarbonato de sodio es el componente de base del par efervescente, el succinato de sumatriptán y/o ácido cítrico es el componente ácido del par efervescente y el estearato de magnesio es un lubricante.

Los datos provistos en los cuadros 2A y 2B ilustran adicionalmente cómo cantidades específicas de componente de base de un par efervescente, desintegrante y llenador insoluble se pueden combinar con un agonista de receptor de 5HT₁ como ingrediente activo para preparar una composición farmacéutica con propiedades de desintegración y dispersión rápida.

CUADR 2A

Tableta para administración oral (las cifras están en mg por tableta)

		Ejemplo												
Ingrediente		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5	Succinato de sumatriptán	140 ¹	140 ¹	140 ¹	70 ²	70 ²	35 ³	35 ³	140 ¹	140 ¹	70 ²	70 ²	35 ³	35 ³
	Fosfato dibásico de calcio	140	140	0	70	0	35	0	140	0	70	0	35	0
	C lulosa microcristalina	3.5	58	198	150.75	220.75	75.37	110.37	24.7	164.7	117.45	187.45	58.725	93.725
	Croscarmelosa sódica	15	20	20	17.5	17.5	8.75	8.75	20	20	17.5	17.5	8.75	8.75
	Bicarbonato de sodio	30	40	40	40	40	20	20	40	40	40	40	20	20
10	Acido cítrico	0	0	0	0	0	0	0	33.3	33.3	33.3	33.3	16.65	16.65
	Estearato de magnesio	1.5	2	2	1.75	1.75	0.88	0.88	2	2	1.75	1.75	0.875	0.875
	TCW	330	400	400	350	350	175	175	400	400	350	350	175	175
	Revestimiento de película								8	8	8	8	4	4
	AFTW								408	408	358	358	179	179

83

CUADRO 2B

	Ejemplo		
	14	15	16
Ingrediente			
Succinato de sumatriptán	140 ¹	70 ²	35 ³
Fosfato dibásico de calcio	140	70	35
5 Celulosa microcristalina	58	150.75	75.37
Croscarmelosa sódica	20	17.5	8.75
Bicarbonato de sodio	40	40	20
Estearato de magnesio	2	1.75	0.88
TCW	400	350	175
Revestimiento de película	8	8	4
AFTW	408	358	179

¹ equivalente a 100 mg de sumatriptán de base libre

10 ² equivalente a 50 mg de sumatriptán de base libre

³ equivalente a 25 mg de sumatriptán de base libre

TCW = peso de compresión objetivo

AFTW = peso de tableta final promedio

15 Para ilustrar adicionalmente la invención, los datos farmacocinéticos se han obtenido comparando (por medio de ensayos humanos pertinentes) formulaciones de forma de dosis sólida de la presente invención con formulaciones de tableta convencionales correspondientes.

20 Las características farmacocinéticas particulares a las que se hace referencia aquí se calcularán ya sea como valores de media o valores de mediana, según sea apropiado (pero preferiblemente como se indica más adelante en los cuadros 3 a 6) para cada característica, a partir de los valores individuales obtenidos para cada persona (ya sea un voluntario humano o un paciente humano) estudiada. En general, dichos valores de media o mediana

82

se calcularán usando ensayos que contienen por lo menos 15 personas, preferiblemente por lo menos 20 personas, y típicamente entre 15 y 35 personas, muy típicamente entre 20 y 35 personas.

La figura 2 muestra la media de los perfiles de concentración-tiempo en el plasma *in vivo* para sumatriptán siguiendo un estudio en 24 voluntarios sanos en un estado en ayunas de una sola administración oral de una tableta estándar para sumatriptán o una tableta formulada de conformidad con la presente invención, ambas tabletas conteniendo 50 mg de sumatriptán (calculada como base de sumatriptán); ambas tabletas contenían succinato de sumatriptán 1:1 como ingrediente activo, y ambas tabletas fueron revestidas con película.

El cuadro 3 muestra la media de los perfiles de concentración-tiempo en el plasma del estudio ilustrado por la figura 2 para los primeros 30 minutos después de la dosis.

CUADRO 3

Tiempo (minutos)	Media de la concentración en el plasma (ng/ml)	
	Presente invención ¹	Formulación convencional ²
5	0.18	0.06
10	2.40	0.93
15	8.03	4.53
20	13.53	9.61
30	21.41	18.19

¹ para la composición, véase ejemplo 15 en el cuadro 2B

² composición como se describe en WO92/15295

La figura 3 muestra la media de los perfiles de concentración-tiempo en el plasma *in vivo* para sumatriptán siguiendo un estudio en 31 voluntarios sanos en un estado en ayunas de una sola administración oral de una tableta estándar para sumatriptán o una tableta formulada de conformidad con la presente invención, ambas tabletas conteniendo 100 mg de sumatriptán (calculada como base de sumatriptán); ambas tabletas contenían succinato de sumatriptán 1:1 como ingrediente activo, y ambas tabletas fueron revestidas con película.

El cuadro 4 muestra la media de los perfiles de concentración-tiempo en el plasma del estudio ilustrado por la figura 3 para los primeros 30 minutos después de la dosis.

CUADRO 4

Tiempo (minutos)	Media de la concentración en el plasma (ng/ml)	
	Presente invención ¹	Formulación convencional ²
5	0.24	0.10
10	3.45	1.25
15	13.65	7.17
20	21.60	16.66
30	34.45	32.11

¹ para la composición, véase ejemplo 14 en el cuadro 2B

² composición como se describe en WO92/15295

Los datos de los estudios a partir de los cuales se derivan los cuadros 3 y 4 muestran que, aunque las formulaciones de tabletas de conformidad con la presente invención tienen un perfil de biodisponibilidad

SH

similar a las tabletas convencionales correspondientes basadas en AUC(0-
infinito) y C_{máx}, las formulaciones de tabletas de conformidad con la presente
invención muestran un marcado incremento en concentraciones en el plasma
logrado durante los primeros 30 minutos después de la dosis en relación con
5 la tableta convencional.

En particular, las formulaciones de tableta de la presente
invención muestran mejoras significativas en un número de parámetros que
caracterizan este periodo temprano después de la dosis en comparación con
las tabletas convencionales correspondientes, como se expone más adelante
10 en el cuadro 5 (en relación con el estudio ilustrado en la figura 2) y el cuadro 6
(en relación con el estudio ilustrado en la figura 3).

CUADRO 5

15	Parámetro [unidades]	Presente Invención¹	Formulación convencional²
	AUC (0-05h) [ng.h/ml]*	4.03	2.90
	T5* [min]	13	16
	T10* [min]	17	22
	% C _{máx} , 15 min ** [%]	27	17
	% C _{máx} , 20 min ** [%]	47	36
	% C _{máx} , 30 min ** [%]	74	66

* -mediana ** - media T5 – tiempo para alcanzar la concentración en el
20 plasma de 5 ng/ml

T10 – tiempo para alcanzar la concentración en el plasma de 10 ng/ml

¹ para la composición, véase ejemplo 15 en el cuadro 2B

² tableta de 50 mg correspondiente como se describe en WO92/15295

85

CUADRO 6

	Parámetro [unidades]	Presente Invención¹	Formulación convencional²
	AUC (0-30min) [ng.h/ml]*	7.01	5.49
	T5* [min]	12	15
	T10* [min]	16	19
5	% C _{máx} , 15 min ** [%]	14	27
	% C _{máx} , 20 min ** [%]	34	44
	% C _{máx} , 30 min ** [%]	63	68

* -mediana ** - media T5 – tiempo para alcanzar la concentración en el plasma de 5 ng/ml

T10 – tiempo para alcanzar la concentración en el plasma de 10 ng/ml

10 ¹ para la composición, véase ejemplo 14 en el cuadro 2B

² tableta de 100 mg correspondiente como se describe en WO92/15295

Por lo tanto, en un octavo aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende un agonista de receptor de 5HT₁,
15 preferiblemente sumatriptán, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un incremento de más que o igual a aproximadamente 20%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 25%, en la media de la concentración en el plasma de dicho agonista de
20 receptor de 5HT₁ *in vivo* a aproximadamente 15 minutos después de la dosis en relación con la formulación en forma de dosis sólida estándar de agonista de receptor de 5HT₁.

En un modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es

sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y el incremento en la media de la concentración en el plasma provisto a los 15 minutos después de la dosis en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 20%.

En otra modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es
5 sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y el incremento en la media de la concentración en el plasma provisto a los 15 minutos después de la dosis en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 25%.

En un noveno aspecto de la presente invención se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral
10 que comprende un agonista de receptor de 5HT₁, preferiblemente sumatriptán, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un incremento de más que o igual a aproximadamente 20%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 25%, en la media de la
15 concentración en al plasma de dicho agonista de receptor de 5HT₁ *in vivo* a aproximadamente 20 minutos después de la dosis en relación con la formulación en forma de dosis sólida estándar de agonista de receptor de 5HT₁.

En un modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es
20 sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y el incremento en la media de la concentración en el plasma provisto a los 20 minutos después de la dosis en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 20%.

En otra modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es

sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y el incremento en la media de la concentración en el plasma provisto a los 20 minutos después de la dosis en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 25%.

Con respecto a agonistas de receptor de 5HT₁ que son
5 productos comercializados, las formulaciones en forma de dosis sólida de aquellos que son actualmente comercializados, ya sea formulaciones de tabletas deglutibles estándares o formulaciones de tabletas de "derretimiento en la boca"/"derretimiento oral" (producto, aquellas comercializadas como Maxalt™, Maxalt™ MLT, Zomig™, Zomig™ ZLT, Naramig™, y otras
10 formulaciones comercializadas de agonistas de receptor de 5HT₁ referidas anteriormente). En particular, con respecto a sumatriptán, las formulaciones en forma de dosis sólida estándares son aquellas comercializadas como tabletas Imigran® y Imitrex® (25 mg, 50 mg y 100 mg), e incluyendo aquellas formulaciones descritas en WO92/15295.

15 En un décimo aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, en donde dicha composición contiene 50 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la
20 administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 7.0 ng/ml preferiblemente mayor que o igual a 7.5 ng/ml,

88

muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 8.0 ng/ml a aproximadamente 15 minutos después de la dosis.

En un décimo primer aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para
5 administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, en donde dicha composición contiene 50 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una media de la concentración en el plasma de sumatriptán
10 *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 13.0 ng/ml preferiblemente mayor que o igual a 13.5 ng/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 14.0 ng/ml a aproximadamente 20 minutos después de la dosis.

En un décimo segundo aspecto de la presente invención, se
15 provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, en donde dicha composición contiene 100 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la administración de una sola dosis en pacientes
20 humanos provee una media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 10.0 ng/ml preferiblemente mayor que o igual a 11.0 ng/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 12.0 ng/ml, muy preferiblemente aún mayor que o igual a

aproximadamente 13.0 ng/ml a aproximadamente 15 minutos después de la dosis.

En un décimo tercer aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, en donde dicha composición contiene 100 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 18.0 ng/ml preferiblemente mayor que o igual a 19.0 ng/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 20.0 ng/ml, muy preferiblemente aún mayor que o igual a aproximadamente 21.0 ng/ml a aproximadamente 20 minutos después de la dosis.

En un décimo cuarto aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende agonista de receptor de 5HT₁, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un incremento mayor que o igual a aproximadamente 20%, preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 25%, muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 30%, muy preferiblemente aún mayor que o igual a aproximadamente 35%, en la

mediana de AUC(0-0.5h) *in vivo* en relación con una formulación en forma de dosis sólida estándar del agonista de receptor de 5HT₁.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y el incremento en la mediana de de concentración en el plasma de AUC(0.05h) provisto en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 20%.

En otra modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y el incremento en la mediana de AUC(0.05h) en el plasma provisto en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 25%.

En otra modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y el incremento en la mediana de AUC(0.05h) en el plasma provisto en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 30%.

En otra modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y el incremento en la mediana de AUC(0.05h) en el plasma provisto en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 35%.

En un décimo quinto aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, en donde dicha composición contiene 50 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la

administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una mediana de AUC(0-0.5h) *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 3.5 ng.h/ml, preferiblemente mayor que o igual a 4.0 ng.h/ml.

En un décimo sexto aspecto de la presente invención, se provee
5 una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, en donde dicha composición contiene 100 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la
10 administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una mediana de AUC(0-0.5h) *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 6.0 ng.h/ml, preferiblemente mayor que o igual a 6.5 ng.h/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a 7.0 ng.h/ml.

En un décimo séptimo aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para
15 administración oral que comprende agonista de receptor de 5HT₁, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee más que o igual a aproximadamente 25% de la media de C_{max} de dicho agonista de receptor de 5HT₁ *in vivo* a
20 aproximadamente 15 minutos después de la dosis.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y más que o igual a

aproximadamente 25% de la media de $C_{máx}$ se provee a los 15 minutos después de la dosis.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de $5HT_1$ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una
5 cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y más que o igual a aproximadamente 25% de la media de $C_{máx}$ se provee a los 15 minutos después de la dosis.

En un décimo octavo aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para
10 administración oral que comprende agonista de receptor de $5HT_1$, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee más que o igual a aproximadamente 40%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 45%, de la media
15 de $C_{máx}$ de dicho agonista de receptor de $5HT_1$ *in vivo* a aproximadamente 20 minutos después de la dosis.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de $5HT_1$ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una
cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y más que o igual a
20 aproximadamente 40% de la media de $C_{máx}$ se provee a los 20 minutos después de la dosis.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de $5HT_1$ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una

cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y más que o igual a aproximadamente 45% de la media de $C_{máx}$ se provee a los 20 minutos después de la dosis.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de $5HT_1$ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y más que o igual a aproximadamente 40% de la media de $C_{máx}$ se provee a los 20 minutos después de la dosis.

En un décimo noveno aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende agonista de receptor de $5HT_1$, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un valor de media de T_5 (tiempo para alcanzar una concentración en el plasma de 5 ng/ml) *in vivo* después de la dosis de menos que o igual a aproximadamente 90%, preferiblemente menos que o igual a aproximadamente 85%, del valor provisto por la formulación en forma de dosis sólida estándar de dicho agonista de receptor de $5HT_1$.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de $5HT_1$ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T_5 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor que o igual a aproximadamente 90%.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T5 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor que o igual a aproximadamente 90%.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T5 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor que o igual a aproximadamente 85%.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T5 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor que o igual a aproximadamente 85%.

En un vigésimo aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende agonista de receptor de 5HT₁, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un valor de media de T10 (tiempo para alcanzar una concentración en el plasma de 10 ng/ml) *in vivo* después de la dosis de menos que o igual a aproximadamente 90%, preferiblemente menos que o igual a

aproximadamente 85%, muy preferiblemente menos que o igual a aproximadamente 80%, del valor provisto por la formulación en forma de dosis sólida estándar de dicho agonista de receptor de 5HT₁.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una
5 cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T10 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor que o igual a aproximadamente 90%.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es
10 sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T10 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor que o igual a aproximadamente 90%.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es
15 sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T10 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor que o igual a aproximadamente 85%.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es
20 sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T10 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor que o igual a aproximadamente 85%.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T10 después de la dosis en relación con la formulación estándar es menor
5 que o igual a aproximadamente 80%.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y el valor de media de T10 después de la dosis en relación con la formulación estándar es
10 menor que o igual a aproximadamente 80%.

Como se indicó anteriormente, las formulaciones de la presente invención han sido diseñadas para proveer un inicio de acción más rápido y/o regímenes de eficacia mayores para pacientes que padecen dolor cefálico (y en particular, migraña).

15 En un vigésimo primer aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende agonista de receptor de 5HT₁, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo en donde la administración de una sola
20 dosis en pacientes humanos que padecen dolor cefálico, particularmente migraña, provee un inicio de acción contra ese dolor entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 15 minutos, preferiblemente entre

aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 15 minutos, muy preferiblemente a aproximadamente 15 minutos, después de la dosis.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y el tiempo de inicio de acción es entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 20 minutos, preferiblemente a aproximadamente 20 minutos, muy preferiblemente entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 15 minutos, muy preferiblemente a aproximadamente 15 minutos, después de la dosis.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y el tiempo de inicio de acción es entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 20 minutos, preferiblemente a aproximadamente 20 minutos, muy preferiblemente entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 15 minutos, muy preferiblemente a aproximadamente 15 minutos, después de la dosis.

En un vigésimo segundo aspecto de la presente invención, se provee un método de tratamiento de dolor cefálico, particularmente migraña, en un paciente humano, que comprende la administración oral, como una sola dosis, de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida como se describió anteriormente, dicha composición comprende un agonista de

receptor de 5HT₁, preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y en donde dicho método da por resultado un inicio de acción contra el dolor entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 15 minutos, 5 preferiblemente entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 15 minutos, muy preferiblemente a aproximadamente 15 minutos, después de la dosis.

En un ensayo clínico típico en el que se estudia la eficacia del tratamiento agudo de dolor cefálico (especialmente migraña), el dolor se 10 evalúa usando una escala categórica de 4 puntos estándar (IHS Guidelines for Clinical Trials, Cephalalgia, 20, 2000, pp785-786); la escala por lo tanto incluye dolor severo, dolor moderado, dolor ligero y sin dolor.

El inicio de acción se indica ya sea por evaluación (i) que es el tiempo para que los pacientes vayan un punto hacia abajo en la escala de 15 dolor de cuatro puntos, v.gr., severo a moderado, o por evaluación (ii) (la medida más tradicional de alivio de dolor de cabeza) que es el tiempo para que los pacientes vayan de dolor severo o dolor moderado a dolor ligero o sin dolor. La evaluación (ii) (también referida a IHS Guidelines anterior) se puede ver que es un requerimiento más desafiante; tal como, el tiempo que se 20 requiere para lograr el inicio de acción por la evaluación (i). Cuando se usa la evaluación (ii), las composiciones y métodos de la presente invención típicamente lograrán un inicio de acción entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 20 minutos, preferiblemente a aproximadamente 20

minutos después de la dosis, mientras que cuando se usa la evaluación (i), las composiciones y métodos de la presente invención típicamente lograrán un inicio de acción entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 15 minutos, preferiblemente entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 15 minutos, muy preferiblemente a aproximadamente 15 minutos, después de la dosis.

El inicio de acción se determina cuando se ve una diferencia estadísticamente significativa del placebo en alivio de dolor. La proporción de pacientes que obtienen alivio de dolor con el ingrediente activo bajo investigación y con placebo se comparan típicamente usando el método de Mantel-Haenzel para determinar cuándo se ha mostrado la significancia estadística necesaria.

La medición real de eficacia de alivio de dolor en dichos ensayos clínicos típicamente se lleva a cabo en dos formas: la primera forma usa un cronómetro, por lo que un paciente indica el tiempo exacto en que observa una mejora (v.gr., cuando su dolor va de "severo" a "moderado"), mientras que la segunda forma implica un profesional de la salud que solicita el nivel de dolor del paciente en puntos de tiempo discretos (v.gr., 15 min, 20 min, 25 min). IHS Guidelines, al que se hizo referencia anteriormente, describe estos dos métodos de medición.

En un vigésimo tercer aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende agonista de receptor de 5HT₁,

preferiblemente sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos que padecen dolor cefálico, particularmente migraña, provee alivio de dolor de cabeza a las 2 horas después de la dosis

5 en más que o igual a 55%, preferiblemente más que o igual a 60%, muy preferiblemente más que o igual a 65%, muy preferiblemente aún más que o igual a 70%, y especialmente preferiblemente más que o igual a 75%, de los pacientes.

En un vigésimo cuarto aspecto de la presente invención, se

10 provee un método de tratamiento de dolor cefálico, particularmente migraña, en un paciente humano, que comprende la administración oral, como una sola dosis, de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida como se describió anteriormente, dicha composición comprende un agonista de receptor de 5HT₁, preferiblemente sumatriptán o un derivado

15 farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y en donde dicho método provee alivio de dolor de cabeza a las 2 horas después de la dosis en más que o igual a 55%, preferiblemente más que o igual a 60%, muy preferiblemente más que o igual a 65%, muy preferiblemente aún más que o igual a 70%, y especialmente preferiblemente más que o igual a 75%, de los

20 pacientes.

En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y se provee alivio

de dolor de cabeza a las 2 horas después de la dosis en más que o igual a 55%, preferiblemente más que o igual a 60%, muy preferiblemente más que o igual a 65%, muy preferiblemente aún más que o igual a 70% de los pacientes.

5 En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y se provee alivio de dolor de cabeza a las 2 horas después de la dosis en más que o igual a 55%, preferiblemente más que o igual a 60%, muy preferiblemente más que o
10 igual a 65%, muy preferiblemente aún más que o igual a 70%, y especialmente preferiblemente más que o igual a 75%, de los pacientes.

En una modalidad preferida de conformidad con cualquiera del sexto al vigésimo cuarto aspectos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas en forma de dosis sólida incluyen un componente de base de
15 un par efervescente en una cantidad de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, con base en el peso seco de la composición.

En una modalidad más preferida de conformidad con cualquiera del sexto al vigésimo cuarto aspectos de la presente invención, las composiciones farmacéuticas en forma de dosis sólida son aquellas
20 anteriormente descritas incluyendo el componente de base de un par efervescente, un desintegrante y un llenador insoluble.

En una modalidad aún más preferida de conformidad con cualquiera del sexto al vigésimo cuarto aspectos de la presente invención, el

agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente succinato de sumatriptán (1:1).

Se puede ver que los tiempos para el inicio de acción después de la dosis y/o el % de pacientes en los que el alivio de dolor de cabeza se provee a las 2 horas después de la dosis anteriormente mencionados para las composiciones y métodos de la presente invención se mejoran en comparación con las formulaciones de dosis sólidas estándares (actualmente comercializadas), y se aproximan y/o alcanzan aquellos valores provistos (y referenciados aquí) al usar formulaciones inyectables y de aspersión nasal de sumatriptán. Tales mejoras representan un beneficio clínico significativo.

Las mejoras en características farmacocinéticas y/o características clínicas anteriormente referenciadas para las composiciones de la presente invención se muestran particularmente con respecto a pacientes que tienen estasis gástrica.

Las mejoras en características farmacocinéticas y/o características clínicas anteriormente referenciadas para las composiciones de la presente invención también se pueden mostrar con respecto a pacientes en un estado alimentado, v.gr., que experimentan un ataque de migraña dentro de ~2 horas de una comida.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN**REIVINDICACIONES**

5 1.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para
administración oral que comprende sumatriptán o un derivado
farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde
más que aproximadamente 70%, preferiblemente más que aproximadamente
80%, muy preferiblemente más que aproximadamente 90%, del ingrediente
10 activo se disuelve en el fluido gástrico simulado (SGF) dentro de cinco
minutos en un aparato de USP II a la velocidad de paletas discriminadora de
aproximadamente 10 rpm.

 2.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para
administración oral que comprende sumatriptán o un derivado
15 farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde
más que aproximadamente 90%, preferiblemente más que aproximadamente
95%, del ingrediente activo se disuelve en el fluido gástrico simulado (SGF)
dentro de cinco minutos en un aparato de USP II a la velocidad de paletas
discriminatoria de aproximadamente 30 rpm.

20 3.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para
administración oral que comprende sumatriptán o un derivado
farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la
administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un incremento

de más que o igual a aproximadamente 20%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 25%, en la media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* a aproximadamente 15 minutos después de la dosis en relación con una formulación en forma de dosis sólida estándar de dicho ingrediente activo.

4.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un incremento de más que o igual a aproximadamente 20%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 25%, en la media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* a aproximadamente 20 minutos después de la dosis en relación con una formulación en forma de dosis sólida estándar de dicho ingrediente activo.

5.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un incremento de más que o igual a aproximadamente 20%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 25%, muy preferiblemente más que o igual a aproximadamente 30%, muy preferiblemente aún más que o igual a aproximadamente 35%, en la mediana de AUC(0-0.5h) *in vivo* en relación con una formulación en forma de dosis sólida estándar de dicho ingrediente activo.

10/11
105

6.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee más que o
5 igual a aproximadamente 25% de la media de $C_{máx}$ de dicho ingrediente activo *in vivo* a aproximadamente 15 minutos después de la dosis.

7.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la
10 administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un valor de media de T5 (tiempo para alcanzar una concentración en el plasma de 5 ng/ml) *in vivo* después de la dosis de menos que o igual a aproximadamente 90%, preferiblemente menos que o igual a aproximadamente 85%, del valor provisto por la formulación en forma de dosis sólida estándar de dicho
15 ingrediente activo.

8.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee más que o
20 igual a aproximadamente 40%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 45%, de la media de $C_{máx}$ de dicho ingrediente activo *in vivo* a aproximadamente 20 minutos después de la dosis.

9.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para



administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee un valor de media de T10 (tiempo para alcanzar una concentración en el plasma de 10 ng/ml) *in vivo* después de la dosis de menos que o igual a aproximadamente 90%, preferiblemente menos que o igual a aproximadamente 85%, muy preferiblemente menos que o igual a aproximadamente 80%, del valor provisto por la formulación en forma de dosis sólida estándar de dicho ingrediente activo.

10 10.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos que padecen dolor cefálico, particularmente migraña, provee un inicio de acción contra ese dolor
15 entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 15 minutos, preferiblemente entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 15 minutos, muy preferiblemente a aproximadamente 15 minutos, después de la dosis.

 11.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida
20 para administración oral que comprende sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos que padecen dolor cefálico, particularmente migraña, provee alivio de dolor de cabeza a las 2

horas después de la dosis en más que o igual a 55%, preferiblemente más que o igual a 60%, muy preferiblemente más que o igual a 65%, muy preferiblemente aún más que o igual a 70%, y especialmente preferiblemente más que o igual a 75%, de los pacientes.

5 12.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque dicha composición contiene 50 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* mayor que o
10 igual a aproximadamente 7.0 ng/ml preferiblemente mayor que o igual a 7.5 ng/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 8.0 ng/ml a aproximadamente 15 minutos después de la dosis.

15 13.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque dicha composición contiene 50 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* mayor que o
igual a aproximadamente 13.0 ng/ml preferiblemente mayor que o igual a 13.5 ng/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 14.0 ng/ml
20 a aproximadamente 20 minutos después de la dosis.

14.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque dicha composición contiene 100 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en

donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 18.0 ng/ml preferiblemente mayor que o igual a 19.0 ng/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 20.0 ng/ml, muy preferiblemente aún mayor que o igual a aproximadamente 21.0 ng/ml a aproximadamente 20 minutos después de la dosis.

15.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque dicha composición contiene 100 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una media de la concentración en el plasma de sumatriptán *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 10.0 ng/ml preferiblemente mayor que o igual a 11.0 ng/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 12.0 ng/ml, muy preferiblemente aún mayor que o igual a aproximadamente 13.0 ng/ml a aproximadamente 15 minutos después de la dosis.

16.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque dicha composición contiene 50 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una mediana de AUC(0-0.5h) *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 3.5 ng.h/ml, preferiblemente mayor que o igual a 4.0 ng.h/ml.

17.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque dicha composición

contiene 100 mg de sumatriptán (calculado como base de sumatriptán), y en donde la administración de una sola dosis en pacientes humanos provee una mediana de AUC(0-0.5h) *in vivo* mayor que o igual a aproximadamente 6.0 ng.h/ml, preferiblemente mayor que o igual a 6.5 ng.h/ml, muy preferiblemente mayor que o igual a 7.0 ng.h/ml.

18.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada además porque el ingrediente activo es sal de succinato de sumatriptán (1:1).

19.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque comprende el componente de base de un par efervescente en una cantidad de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, basado en el peso seco de la forma de dosis.

20.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada además porque comprende el componente de base de un par efervescente, un desintegrante y un llenador insoluble, en donde el componente de base comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, el desintegrante comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, y el llenador insoluble comprende de alrededor de 30 a aproximadamente 99% en peso, dicho llenador insoluble incluye un agente de absorción que comprende de alrededor de 1 a aproximadamente 99% en peso, basado en el peso seco de la forma de dosis.

21.- La composición de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada además porque el componente de base comprende de alrededor de 7 a aproximadamente 20% en peso.

5 22.- La composición de conformidad con la reivindicación 20 o la reivindicación 21, caracterizada además porque comprende un componente ácido de un par efervescente, dicho componente ácido (incluyendo un derivado farmacéuticamente aceptable de sumatriptán cuando funciona como tal) comprende hasta aproximadamente 55% en peso.

10 23.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizada además porque el componente de base del par efervescente comprende bicarbonato de sodio, el desintegrante comprende croscarmelosa sódica, y el llenador insoluble comprende fosfato dibásico de calcio anhidro o celulosa microcristalina o una mezcla de los mismos.

15 24.- La composición de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque el sumatriptán está presente en forma de su sal de succinato (1:1).

20 25.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada además porque está en forma de una tableta.

26.- La composición de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada además porque la tableta es revestida con película.

27.- Una composición farmacéutica en forma de dosis sólida



para administración oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usarse en el tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico tal como cefalea de agregación, hemicraneal paroxismal crónica, cefalea asociada con trastornos vasculares, cefalea asociada con sustancias o su abstinencia, cefalea de rebote, cefalea por tensión y, en particular, migraña.

28.- El uso de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la fabricación de un medicamento para tratar condiciones asociadas con dolor cefálico tal como cefalea de agregación, hemicraneal paroxismal crónica, cefalea asociada con trastornos vasculares, cefalea asociada con sustancias o su abstinencia, cefalea de rebote, cefalea por tensión y, en particular, migraña.

29.- Un método de tratamiento de un mamífero, incluyendo un humano, que padece o es susceptible de condiciones asociadas con dolor cefálico tal como cefalea de agregación, hemicraneal paroxismal crónica, cefalea asociada con trastornos vasculares, cefalea asociada con sustancias o su abstinencia, cefalea de rebote, cefalea por tensión y, en particular, migraña, que comprende la administración oral de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque comprende la administración oral a un paciente

humano, como una sola dosis, de la composición farmacéutica en forma de dosis sólida, y en donde dicho método da por resultado un inicio de acción contra dicho dolor entre aproximadamente 25 minutos y aproximadamente 15 minutos después de la dosis.

5 31.- El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque comprende la administración oral a un paciente humano, como una sola dosis, de la composición farmacéutica en forma de dosis sólida, y en donde dicho método provee alivio de dolor de cabeza a las 2 horas después de la dosis en más que o igual a 55% de los pacientes.

10 32.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, caracterizado además porque la condición asociada con dolor cefálico es migraña.

 33.- El uso de un componente de base de un par efervescente que comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, un
15 desintegrante que comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, y un llenador insoluble que comprende de alrededor de 30 a 99% en peso que incluye un agente de absorción que comprende de alrededor de 1 a aproximadamente 99% en peso, basado en el peso seco de la forma de dosis, en la preparación de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida
20 para administración oral de sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, dicha composición es capaz de desintegrarse y dispersarse rápidamente en el tracto gastrointestinal.

 34.- El uso de un componente de base de un par efervescente

que comprende de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, un desintegrante que comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, y un llenador insoluble que comprende de alrededor de 30 a 99% en peso que incluye un agente de absorción que comprende de alrededor de 1 a aproximadamente 99% en peso, basado en el peso seco de la forma de dosis, en la preparación de una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral de sumatriptán o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, dicha composición es capaz de proveer absorción rápida *in vivo* del ingrediente activo con la administración de una sola dosis.

35.- El uso como se reclama en la reivindicación 33 o la reivindicación 34, en donde el componente de base comprende de alrededor de 7 a aproximadamente 20% en peso.

36.- El uso como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde el sumatriptán está presente en forma de su sal de succinato (1:1).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración oral capaz desintegrarse y dispersarse rápidamente dentro del tracto gastrointestinal que comprende un agonista de receptor de 5HT1 como ingrediente activo, en particular una composición en forma de dosis sólida que está diseñada para ser deglutida, y métodos de tratamiento de dolor cefálico, especialmente migraña, usando dicha composición.

10

15

20 JJ

P04/691F

LEYENDAS DE FIGURA**Figura 1****Perfil de disolución (USP II @ 10rpm)****Porcentaje de sumatriptán disuelto****5 Tiempo (minutos)****Presente invención****Formulación de tableta convencional****Figura 2****Media de la concentración de sumatriptán en el plasma [ng/ml]****10 Tiempo nominal después de la dosis [hr]****formulación de tableta convencional****presente invención****Figura 3****Media de la concentración de sumatriptán en el plasma [ng/ml]****15 Tiempo después de la dosis (horas)****formulación de tableta convencional****presente invención**

PATENT COOPERATION TREATY

118
116

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: REED, Michael, Anthony GLAXOSMITHKLINE Corp.Int.Property (CN925.1) 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		GlaxoSmithKline Corporate IP Received BRENTFORD 09 MAR 2004		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)	
ATTY: <i>MAC</i> (IPM: N/A) OH (UPDATED) OH (day/month/year) ATTY CHECKED: <i>MAC</i>		Date of mailing 05.03.2004			
Applicant's or agent's file reference MARPG4346		IMPORTANT NOTIFICATION			
International application No. PCT/EP 02/13715		International filing date (day/month/year) 04.12.2002		Priority date (day/month/year) 05.12.2001	
Applicant GLAXO GROUP LIMITED 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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Janzing, M Tel. +31 70 340-4140 
---	--

PATENT CO OPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)116
117

Applicant's or agent's file reference MARPG4346	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/13715	International filing date (day/month/year) 04.12.2002	Priority date (day/month/year) 05.12.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/22		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED 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 6 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 2 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 68.2(a)(II) 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 03.07.2003	Date of completion of this report 05.03.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Epskamp, S Telephone No. +31 70 340-2857 	

117
118

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 02/13715**

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

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-9 filed with telefax on 16.02.2004

Drawings, Sheets

1/3-3/3 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:

118
119

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 02/13715**

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)).

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

see separate sheet

6. Additional observations, if necessary:

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	1-9
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

119
120

Re Item I

Basis of the report

The amendments filed with the letter dated 16/2/04 introduce subject-matter which extends beyond the content of the application as filed, contrary to Article 34(2)(b) PCT. The amendment concerned is the following:

In claim 1 the feature "which on administration disintegrates and disperses within the stomach" was introduced. No basis for this feature could be found in the original application, only for a rapid disintegration and dispersion within the gastrointestinal tract (see page 1, lines 1-5). That the film coat delays the disintegration of the solid dosage form until it reaches the stomach (page 10, lines 5-7) cannot be seen as providing additional support for the introduced feature, as this only indicates that disintegration may start within the stomach, not that the film coated dosage form (fully) disintegrates and disperses within the stomach.

Indeed, a claim including the feature "which on administration disintegrates and disperses within the gastrointestinal tract" would not contravene Article 34(2)(b) PCT. For the purpose of the reasoned statement under Item V claim 1 will be read as such.

All other amendments are considered to comply with Article 34(2)(b) PCT.

Re Item V

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

The following documents are referred to:

D1: WO 01/80822 A

D2: WO 99/43306 A

D3: Zomig-ZMT™ Orally Disintegrating Tablets (12/2/2001) retrieved from the Internet <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/21231lbl.pdf>> on 15/5/2003

D4: WO 92/11003 A

D5: WO 92/15295 A

D6: WO 98/42344 A

D7: Ahrens SP et al. (1999) Cephalalgia 19: 525-530

D8: WO 01/39836 A

D9: WO 01/89485 A

I - Novelty

Claims 1-9 are considered novel (Article 33(2) PCT), as none of the documents cited discloses a dosage form as claimed in claim 1 (see below). Also claim 1 as it stands, i.e. including the feature objected to under Article 34(2)(b) (see Item I), would have been considered novel.

1 - D1 (example 8) discloses rapidly disintegrating tablets comprising sumatriptan succinate, microcrystalline cellulose, mannitol, L-HPC, silicon dioxide, sodium bicarbonate and citric acid. These tablets are not film-coated.

2 - Document D4 (example 1; claims) discloses an effervescent tablet comprising sumatriptan succinate. The tablet is not coated.

3 - Document D5 (examples; claims) discloses film-coated tablets comprising sumatriptan succinate, but does not comprise a base component of an effervescent couple. In addition, given the composition, they may not fulfill the *in vitro* dissolution characteristic as claimed.

4 - Also the compositions of D6 (page 12, lines 1-5; example 9) and D8 (page 4, lines 10-12; examples 1-4 and 8; claims) are not coated, nor do they comprise a base component of an effervescent couple.

5 - D2, D3, D7 and D9 do not disclose sumatriptan compositions.

II - Inventive Step

The subject-matter of claims 1-9 is considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

Document D1 is considered to be the closest state of the art. As stated above, the sumatriptan tablet disclosed in D1 mainly differs from present claim 1 in that it is not film-coated.

The problem to be solved by present claim 1 can therefore be seen as to provide an improved sumatriptan dosage form which combines the convenience to a patient of a tablet formulation that may be swallowed whole (given the unpleasant taste of sumatriptan) with the benefit of the rapid absorption properties of an effervescent formulation (page 4, lines 10-22; see also page 3, lines 15-23 and page 10, lines 1-9). D1 is silent on the possibility of coating the tablets to provide compositions which disintegrate and disperse within the gastrointestinal tract, and which still would maintain the release characteristics defined in claim 1 of the application. Indeed the tablets of D1 are intended to quickly disintegrate when placed in the mouth (page 12, line 27 - page 13, line 18), which probably teaches away from coating the tablets. Furthermore the skilled person may not consider the tablet of example 8, given its composition and low hardness, suitable for film-coating.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP02/13715

121
122

III - Industrial applicability

The subject-matter of claims 1-9 complies with Article 33(4) PCT.

PG4346.123

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2003 (12.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/047552 A3

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 9/22, 9/46, 31/00 (74) Agent: REED, Michael, Antony; GlaxoSmithKline, 980 Great West Road (CN923.1), Brentford, Middlesex TW8 9QS (GB).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/13715 (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, GH, GM, GR, 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, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 4 December 2002 (04.12.2002) (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, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CH, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0129117.8 5 December 2001 (05.12.2001) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED (GB/GB); (Hans Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BAKER, Robert, William (GB/GB); GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). DOW, Alan, David (GB/GB); GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). SUMMERS, Simon, John (GB/GB); GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). WESTRUP, Julian (GB/GB); GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 3AW (GB).
- Published:
— with international search report
- (80) Date of publication of the international search report: 25 September 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/047552 A3

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A 5HT₁ RECEPTOR AGONIST

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for oral administration capable of rapid disintegration and dispersion within the gastrointestinal tract comprising a 5HT₁ receptor agonist as active ingredient, in particular a composition in solid-dosage form that is intended to be swallowed, and methods of treatment of cephalic pain, especially migraine, using such composition.

123
124

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC1/EP 02/13715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/22 A61K9/46 A61K31/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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 first, where practical, search terms used) EPO-Internal, MPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 80822 A (PROD ETHIQUES ETHYPHARM S A LABORATOIRES) 1 November 2001 (2001-11-01) example 8	1-26, 28-38
X	WO 99 43306 A (BANYU PHARMA CO LTD) 2 September 1999 (1999-09-02) example 14; table 31	1-18, 20-23, 26,28-37
X	ANONYMOUS: "Zomig-ZMT(TM) Orally Disintegrating Tablets" INTERNET ARTICLE, 'Online! 12 February 2001 (2001-02-12), XP002241488 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/212311b1.pdf> 'retrieved on 2003-05-15' page 1 page 2, paragraph 3 -page 10, paragraph 1 -/-	1-18, 26-33
☒ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification) "O" document relating 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 importance: 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 considered with one or more other such documents, such consideration 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 16 May 2003		Date of mailing of the international search report 06/06/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentstrasse 1 NL - 8000 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3500, Tlx. 31 651 apr nl, Fax: (+31-70) 340-3510		Authorized officer Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC/EP 02/13715

B. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92 11003 A (GLAXO LAB SA) 9 July 1992 (1992-07-09) cited in the application example 1 claims	1-20, 26, 28-33
X	WO 92 15295 A (GLAXO GROUP LTD) 17 September 1992 (1992-09-17) cited in the application examples claims	3-19, 26-33
X	WO 98 42344 A (SCHERER LTD R P) 1 October 1998 (1998-10-01) page 12, line 1 - line 5 examples 9, 10	1-19, 26, 28-33
X	AHRENS S P ET AL: "Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine." CEPHALALGIA, vol. 19, no. 5, June 1999 (1999-06), pages 525-530, XP002241489 ISSN: 0333-1024 abstract page 525, left-hand column, line 17 -right-hand column, paragraph 1 "Results"	1-18, 26, 28-33
X	WO 01 39836 A (NATCO PHARMA LTD) 7 June 2001 (2001-06-07) page 4, line 10 - line 12 examples claims	1-18, 26, 28-33
X	WO 01 89485 A (HANMI PHARM CO LTD) 29 November 2001 (2001-11-29) examples 6, 7	1-18, 26, 28-33

124
125

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-38 relate to a dosage form comprising a compound which is defined by its activity, namely "5HT1 receptor agonist". Such claims, in which an active agent is characterized by its activity, can only be clear if instructions, in the form of experimental tests or any testable criteria, are available from the patent documents or from the general knowledge allowing the skilled person to recognise which active agents fall within the functional definition, i.e. the activity, and accordingly within the scope of the claim. Since such instructions are not provided, the concept "5HT1 receptor agonist" is not clear, and therefore the subject-matter of claims 1-38 is not clear (Article 6 PCT). Furthermore, the claims cover all compounds having this activity, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds.

In the present case, the claims so lack clarity and support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the 5HT1 receptor agonists listed on page 1, lines 13-16 of the application. Also the concept of "5HT1 receptor agonist" was included in the search.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

128
126

128
127

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/13715

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 30-33 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 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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(p).

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.

127
128

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13715

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0180822 A	01-11-2001	AU 5482601 A	07-11-2001
		WO 0180822 A2	01-11-2001
		EP 1274398 A2	15-01-2003
		NO 20024947 A'	12-12-2002
WO 9943306 A	02-09-1999	AU 2640599 A	15-09-1999
		JP 3228335 B2	12-11-2001
		JP 11310539 A	09-11-1999
		WO 9943306 A1	02-09-1999
WO 9211003 A	09-07-1992	AT 127688 T	15-09-1995
		AU 854313 B2	03-11-1994
		AU 9066591 A	22-07-1992
		BE 1004182 A3	06-10-1992
		CA 2099585 A1	22-06-1992
		CH 684161 A5	29-07-1994
		CZ 9301225 A3	16-02-1994
		DE 69113062 D1	19-10-1995
		DE 69113062 T2	01-02-1996
		DK 563094 T3	04-12-1995
		WO 9211003 A1	09-07-1992
		EP 0563094 A1	06-10-1993
		ES 2078727 T3	16-12-1996
		FR 2670674 A1	26-06-1992
		GB 2250917 A , B	24-06-1992
		GR 3017701 T3	31-01-1996
		HK 18795 A	17-02-1995
		IE 914482 A1	01-07-1992
		IL 100452 A	18-02-1997
		IT 1252599 B	19-06-1995
		JP 6503828 T	28-04-1994
		KR 188172 B1	01-06-1999
		MX 9102733 A1	01-09-1992
		NZ 241098 A	27-07-1993
		RU 2110992 C1	20-05-1998
		SE 169594 G	28-04-1996
		US 5468504 A	21-11-1995
		ZA 9110052 A	28-10-1992
WO 9215295 A	17-09-1992	AT 165973 T	15-05-1998
		AU 661303 A2	05-10-1995
		AU 1326492 A	06-10-1992
		BE 1005088 A5	13-04-1993
		CA 2105180 A1	09-09-1992
		CH 684242 A5	15-08-1994
		CZ 9301849 A3	16-06-1994
		CY 2011 A	20-02-1998
		DE 69225421 D1	18-06-1998
		DE 69225421 T2	15-10-1998
		DK 503440 T3	18-01-1999
		WO 9215295 A1	17-09-1992
		EP 0503440 A1	16-09-1992
		ES 2117016 T3	01-08-1996
		FR 2673538 A1	11-09-1992
		GB 2254784 A , B	21-10-1992
		HK 19395 A	17-02-1995
		IE 920726 A1	09-09-1992
		IL 101162 A	20-11-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family sheet) (July 2002)

128
129

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC/EP 02/13715

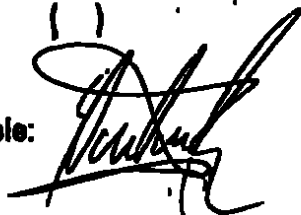
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9215295	A		IT 1271495 B	30-05-1997
			JP 2985546 B2	06-12-1999
			JP 6505020 T	09-06-1994
			KR 202042 B1	15-06-1999
			MX 9200992 A1	01-09-1992
			NL 9200423 A	01-10-1992
			NZ 241873 A	27-06-1994
			OA 9812 A	15-04-1994
			AU 2098093 C1	10-12-1997
			SG 169294 G	28-04-1995
			US 2002197318 A1	26-12-2002
			US 6020001 A	01-02-2000
			US 5863559 A	26-01-1999
			US 6368527 B1	09-04-2002
			ZA 9201690 A	02-08-1993
WO 9842344	A	01-10-1998	AU 6740298 A	20-10-1998
			EP 0969842 A1	12-01-2000
			WO 9842344 A1	01-10-1998
			JP 2001518925 T	16-10-2001
WO 0139836	A	07-06-2001	AU 2023401 A	12-06-2001
			CA 2392810 A1	07-06-2001
			EP 1246668 A1	09-10-2002
			WO 0139836 A1	07-06-2001
WO 0189485	A	29-11-2001	CN 1380829 T	20-11-2002
			EP 1283703 A1	19-02-2003
			WO 0189485 A1	29-11-2001
			US 2002001617 A1	03-01-2002

130
129

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- 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:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04052110 00000000

Folios: 120

Fecha (MM): 2004-06-03 17:05:41

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED.

Oficio N° 66132

ASUNTO:

Radicación N°	04-052110
Solicitud internacional	PCT/EP02/13715
Fecha inicio fase nacional	30/06/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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

- La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional. (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

02 JUL. 2004
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. 38-50 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