

232
1

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-052110- -00008-0000

Fecha 2009-04-27 16:48:30 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 64

Re: Expediente No. 04-052.110

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS SOLIDAS RECUBIERTAS QUE COMPRENDEN
SUMATRIPTAN"

Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED

Nuestra Ref.: P2004/00065

RESPUESTA AL OFICIO No.1079 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 17,

DE FECHA 30 DE ENERO DE 2009

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en mi memorial de respuesta al primer examen de fondo, de fecha 10 de Diciembre de 2008.

Así, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se cambió el contenido de la Reivindicación 5 reemplazando la frase "o una mezcla del mismo" por la frase "o mezclas de los mismos".

Valga anotar que la anterior modificación cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2337
2

2. a- El Examinador argumenta que la Descripción continúa presentando problemas de claridad, puesto que en los cuadros 1A y 1B no se indica cuáles son las composiciones de tabletas convencionales, de acuerdo con el documento WO 92/15295.

b- Con el fin de superar la anterior objeción presento un Capítulo Descriptivo Modificado, en donde, en la Páginas 56 a 58, se definen claramente las composiciones de referencia divulgadas en WO 92/15295.

4. a- El Examinador señala que las Tablas 2A y 2B de la Descripción no son claras, en tanto que no indican que los ejemplos 1 a 7 se refieren a tabletas no recubiertas que no son objeto de la presente solicitud.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que la página 33 (líneas 15-20) del Capítulo Descriptivo fue modificada con el fin de aclarar que los Ejemplos 1-7 no constituyen materia objeto de reclamación, y que los ejemplos 8-16 sí constituyen composiciones de conformidad con la invención.

5. a- El Examinador argumenta que en la Reivindicación 5 contiene un error de redacción, puesto que se lee "o una mezcla del mismo", mientras que dicha frase debería referirse "o una mezcla de los mismos".

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que la Reivindicación 5 ha sido modificada de tal forma que ahora se lee: "... donde el componente básico del par efervescente comprende bicarbonato de sodio, el desintegrante comprende croscarmelosa sódica, y el relleno insoluble comprende fosfato de calcio dibásico anhidro o celulosa microcristalina o una mezcla de los mismos".

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo 3753 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ms
6

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,

15

20

avitriptán, donitriptán, alniditán, ALX-0646, LY334370, U1092291, IS159 y 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 5 formulaciones subcutáneas, orales, intranasales y rectales) como un 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 10 horas después de la inyección ha sido reportado por 70-82% de los pacientes 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 15 horas después de la dosis, ha sido reportado por 55-64% de los pacientes que 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 20 a las 4 horas después de la dosis, ha sido reportado por aproximadamente 65-78% de los pacientes que usan esta forma de dosis.

El documento WO92/15295 (Glaxo Group Limited), incorporado

239

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

5 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 medianas de concentración máxima en plasma un poco más tarde, algunas

10 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 valores de concentración máxima en plasma observada similares

15 (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

20 intestino delgado debido a que el alimento se retrasa en el vaciado gástrico. Una demora similar se observa cuando el sumatriptán se observa a pacientes durante un ataque de migraña. Se cree que la estasis gástrica como resultado

237

9

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

5 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.

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
10 concluyó que la encapsulación retardó la absorción de sumatriptán; las concentraciones observadas durante las primeras dos horas después de la dosis no fueron equivalentes y fueron inferiores cuando la tableta fue encapsulada. La encapsulación por lo tanto estaba asociada con una
15 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 administración de compuestos farmacéuticos ya que esta vía es particularmente conveniente y aceptable para los pacientes.
20 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

139

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. 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.

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 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 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
5 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.

10 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
15 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
20 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 ingrediente activo tiene un sabor inherentemente amargo (y especialmente en donde dicho ingrediente activo de sabor amargo tiene una dosis terapéutica

5 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

10 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.

15 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

20 gastrointestinal tales como migraña y condiciones en donde se requiere una rápida desintegración y dispersión de una composición administrada por vía oral.

242
B

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

pl

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 USP II 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

244

19

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

5 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

10 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 cantidad de líquido, v.gr., agua); no es una que principalmente está diseñada

15 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 disolverse "en la boca" (en una forma de "derretimiento oral").

20 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

245

16

compuesto que al administrarse al receptor sea capaz de proveer (directa o 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 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, 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%,

246
157

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
5 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
10 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
15 provisto por el ácido del estómago más que ser parte de la composición 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
20 componentes ácidos se pueden usar solos o en combinación unos con otros. En forma adecuada, el componente ácido comprende el agonista de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un

196 247

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 aceptable del mismo cuando está funcionando como un componente ácido)

- 5 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 aproximadamente 35%, con base en el peso seco de la forma de dosis. El
- 10 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.
- 15 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
- 20 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

247
19

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
5 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
10 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,
15 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 forma adecuada, el desintegrante comprende de alrededor de 0.5 a aproximadamente 10% en peso, preferiblemente de alrededor de 2 a
20 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

249

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

5 agentes de absorción. Los agentes de absorción, cuando se usan en 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

10 como, por ejemplo, Avicel™), croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, 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

15 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 aproximadamente 50%, con base en el peso seco de la forma de dosis. Otros

20 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

250
U

magnesio, sulfato de calcio, acetato de celulosa, celulosa en polvo, caolina, 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

5 comprende de alrededor de 30 a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de alrededor de 35 a aproximadamente 80%, muy 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

10 provee 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 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%,

15 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

20 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

251
V

preferiblemente de alrededor de 3 a aproximadamente 7%, especialmente de
alrededor de 4 a aproximadamente 6%, muy especialmente de alrededor de
5%, el llenador insoluble, incluyendo el agente absorbente, comprende de
alrededor de 35 a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de
5 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
alrededor de 5 a aproximadamente 65%, muy preferiblemente de alrededor de
12 a aproximadamente 55%, especialmente de alrededor de 18 a
10 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
de receptor de 5HT₁ o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo
comprende sumatriptán o naratriptán o un derivado farmacéuticamente
15 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.

20 En una modalidad adicional 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

952
[Handwritten signature]

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 preferiblemente en forma de su sal de succinato (1:1), el componente de base
5 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 una composición farmacéutica en forma de dosis sólida como se describió
10 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 comprende bicarbonato de sodio, el desintegrante comprende croscarmelosa
15 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
20 con una formulación en tableta convencional (por ejemplo, una formulación como se describe en el documento WO92/15295 (ver pags. 56 a 58).

Además de los ingredientes anteriormente descritos, la

2^{da}

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

10
12

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
10 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
15 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
20 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

10
N^o

254

VS

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

255
76

tableta que pesa aproximadamente 300 o aproximadamente 400 mg, y aproximadamente 4 mg de revestimiento se usan para un núcleo de tableta que pesa aproximadamente 175 mg.

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

El revestimiento de película también puede comprender uno o
10 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 materiales de revestimiento de película propios, tales como Opaspray y Opadry, obtenibles de Colorcon Ltd., RU se pueden usar.

15 El sabor de las composiciones orales también se puede mejorar mediante el uso de agentes saborizantes y/o edulcorantes. Los agentes 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
20 edulcorantes adecuados para usarse en las composiciones de la invención 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

256

o metal alcalinotérreo del mismo, manitol, acesulfame-K, esteviósido, 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
5 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
10 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
15 (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
20 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

252

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

7d

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

259
P

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 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 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 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 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 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 la 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.

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.

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

261
32

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 (ver pags. 56 a 58).✓

CUADRO 1B

5

Tiempo (minutos)	% de ingrediente activo disuelto		
	presente invención ¹ 10	presente invención ² 10	Formulación de tableta convencional ³ 10
0	0	0	0
5	98.0	102.0	59.0
15	99.0	102.0	97.5

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

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

³ composición como se describe en WO92/15295 (ver pags. 56 a 58).✓

Los datos del cuadro 1A se generaron en un aparato de USP II, 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 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

32262

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 -ver pags. 56 a 58).

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

34263

preferiblemente de alrededor de 1 a aproximadamente 80%, muy 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
5 composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral 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
10 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
15 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.

20 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%, preferiblemente más de aproximadamente 95%, del ingrediente activo se disuelve en fluido gástrico simulado (SGF) dentro de cinco minutos en el

5 aparato de USP II a la velocidad de paletas discriminante de aproximadamente 30 rpm.

Los ejemplos 8-16 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).

10 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,

15 donitriptán, alniditán, ALX-0646, LY334370, U1092291, IS159 y PNY142633.

Los ejemplos 1-7, constituyen ejemplos de tabletas no recubiertas que no son objeto de la invención

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

20 emplea como el desintegrante, el bicarbonato de sodio es el componente de

CUADRO 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 34,3	140 ¹	70 ² 20	70 ²	35 ³ 19,6	35 ³
	Fosfato dibásico de calcio	140	140	0	70	0	35	0	140 34,3	0	70 20	0	35 19,6	0
	Celulosa microcristalina	3.5	58	198	150.75	220.75	75.37	110.37	24.7 6,05	164.7 40,35	117.45 32,3	187.45 52,3	58.725 32,3	93.725 57,1
	Croscarmelosa sódica	15	20	20	17.5	17.5	8.75	8.75	20 4,9	20	17.5 4,9	17.5	8.75 4,9	8.75
	Bicarbonato de sodio	30	40	40	40	40	20	20	40 9,8	40	40 11,2	40	20 11,2	20
10	Acido cítrico	0	0	0	0	0	0	0 8,2	33.3	33.3	33.3 9,3	33.3	16.65 7,1	16.65
	Estearato de magnesio	1.5	2	2	1.75	1.75	0.88	0.88	2 0,5	2	1.75 0,5	1.75	0.875 0,5	0.875
	TCW	330	400	400	350	350	175	175	400	400	350	350	175	175
	Revestimiento de película								8 1,96	8	8 2,23	8	4 2,23	4
	AFTW								408	408	358	358	179	179

Relación B8: Suma
8-9 11-11 12-13
0.4-1 0.3-1 1:1

Handwritten signature and date 1/1/99

38/269

CUADRO 2B

Ingrediente	Ejemplo		
	14	15	16
Succinato de sumatriptán	140 ¹	70 ²	35 ³
Fosfato dibásico de calcio	140 ^{14,3}	70 ^{19,6}	35 ^{19,6}
Celulosa microcristalina	58 ^{14,2}	150.75 ^{42,1}	75.37 ^{42,1}
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

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

Es importante aclarar que los Ejemplos 8 a 16 en las Tablas 2A y 2B ilustran composiciones de acuerdo a la presente invención, en donde el agonista del receptor 5HT1 es sumatriptan, presente como su sal succinato (1:1). Los Ejemplos 1 a 7 ilustran composiciones correspondientes a un núcleo de tabletas no recubiertas y por lo tanto no hacen parte del objeto de la presente invención.

Para ilustrar adicionalmente la invención, los datos

288
34

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.

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 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

40269

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 100 mg Sumatriptán

² composición como se describe en WO92/15295 (ver pags. 56 a 58) 100 mg Sumatriptán

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.

u/EP

CUADRO 4

Tiempo (minutos)	Media de la concentración en el plasma (ng/ml)	
	Presente invención ¹	Formulación convencional ²
5	0.24 (1,2) 17	0.10
10	3.45 (2,2) 17	1.25
15	13.65 (3,5) 90	7.17
20	21.60 (4,9) 30	16.66
30	34.45 (2,34) 23	32.11

¹ para la composición, véase ejemplo 14 en el cuadro 2B 100 mg Sumatriptan

² composición como se describe en WO92/15295 (ver pags. 56 a 58) 100 mg Sumatriptan

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 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 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 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).

292
UB

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

² tableta de 100 mg ^{de sumatriptán} correspondiente como se describe en WO92/15295 (ver pags. 56 a 58)

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

5 provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración oral 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

10 aproximadamente 20%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 25%, en la media de la concentración en el plasma de dicho agonista de 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. ✓

15 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%. ✓

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 15 minutos después de la dosis en relación con la formulación estándar es mayor que o igual a 25%.

Handwritten signature and number 273.

En un noveno 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, preferiblemente sumatriptán, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como
5 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 al plasma de dicho agonista de receptor de 5HT₁ *in vivo* a
aproximadamente 20 minutos después de la dosis en relación con la
10 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 20 minutos después de
15 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%. }^v

20 Con respecto a agonistas de receptor de 5HT₁ que son productos comercializados, las formulaciones en forma de dosis sólida de aquellos que son actualmente comercializados, ya sea formulaciones de

294
VS

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 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 (ver pags. 56 a 58).

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 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, 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 administración oral que comprende sumatriptán o un derivado

275
Vb

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

5 *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

10 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

15 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

20 dosis.

En un décimo tercer aspecto de la presente invención, se provee una composición farmacéutica en forma de dosis sólida para administración

27/6

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.

10 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 (✓)

20 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

277
VB

En un décimo sexto 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

5 100 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.

10 En un décimo séptimo 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

15 dosis en pacientes humanos provee más que o igual a aproximadamente 25% de la media de C_{max} de dicho agonista de receptor de $5HT_1$ *in vivo* a aproximadamente 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

20 cantidad de 50 mg (calculado como base de sumatriptán), y más que o igual a aproximadamente 25% de la media de C_{max} se provee a los 15 minutos después de la dosis.

cuadrado

MA 278

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 más que o igual a aproximadamente 25% de la media de C_{máx} se provee a los 15 minutos (correcto) después de la dosis.

En un décimo octavo 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 más que o igual a aproximadamente 40%, preferiblemente más que o igual a aproximadamente 45%, de la media de C_{máx} de dicho agonista de receptor de 5HT₁ *in vivo* a aproximadamente 20 minutos después de la dosis. (correcto 1-4)

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 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 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

279
S

aproximadamente 45% de la media de $C_{\text{máx}}$ 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
5 cantidad de 100 mg (calculado como base de sumatriptán), y más que o igual a aproximadamente 40% de la media de $C_{\text{máx}}$ 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
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 un valor de media de T5 (tiempo para alcanzar una concentración en el plasma de 5 ng/ml) *in vivo* después de la
15 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 $5HT_1$.

✓
279
(279) = 1
6'00 ~ 20 r
Conc. present, w/s

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
20 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 90%.

51 200

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.

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 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%.

10 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 menor que o igual a aproximadamente 90%.

15 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 que o igual a aproximadamente 85%.

20 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

5/3/202

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
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 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
10 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 80%.

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

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,
20 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

237
54

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.

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

✓ 30' ~ 50mg (18' 326)
01 1116

- En una modalidad particular, el agonista de receptor de 5HT₁ es sumatriptán, presente como su sal de succinato 1:1, y presente en una
- 15 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
- 20 dosis.

✓ 30' ~ 100mg (18' 326)
01 1116

En un vigésimo segundo aspecto de la presente invención, se provee un método de tratamiento de dolor cefálico, particularmente migraña,

274
9

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, 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 evalúa usando una escala categórica de 4 puntos estándar (IHS Guidelines for Clinical Trials, Cephalalgia, 20, 2000, pp765-786); 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 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

56²⁰⁵

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
5 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
10 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
15 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
20 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

286



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 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.

✓
#323
pf. 416

En un vigésimo cuarto 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 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

58 20

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 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.

21 226
20 216

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

21 226
20 216

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 un par efervescente en una cantidad de alrededor de 5 a aproximadamente 50% en peso, con base en el peso seco de la composición.

280
sg

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 anteriormente descritas incluyendo el componente de base de un par
5 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
10 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
15 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 aspersion nasal de sumatriptán. Tales mejoras representan un beneficio clínico significativo.

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

61240

○ Suspensión del Recubrimiento	% p/p
▪ Hidroxipropilmetil celulosa Ph Eur	10.0
▪ Opaspray blanco #	5.0
▪ Agua purificada Ph Eur	c.s.p 100.0**

5

** El agua no aparece en el producto final. El peso máximo teórico de sólidos aplicados durante el recubrimiento es 11 mg/tableta.

10 # Opaspray blanco es una suspensión de recubrimiento por película, que se puede conseguir de Colorcon Ltd, Reino Unido, la cual contiene hidroxipropilmetil celulosa y dióxido de titanio.

15 El ingrediente activo y la lactosa se mezclan y se granulan por vía húmeda mediante la adición de agua purificada. Los gránulos obtenidos después de la mezcla son secados y pasados por un tamiz, y los gránulos resultantes son luego mezclados con los demás excipientes que conforman el núcleo. La mezcla se comprime en forma de tabletas. Las tabletas luego se recubren con una película empleando una suspensión de recubrimiento en un equipo convencional de recubrimiento por película.

20

Ejemplo 2 de WO 92/15295:

25 Los núcleos se preparan como se describen en el ejemplo 1. Las tabletas luego se recubren con una película empleando una suspensión de recubrimiento dado a continuación en un equipo convencional de recubrimiento por película.

○ Suspensión del Recubrimiento	% p/p
▪ Opaspray rosado ##	5.3

294
y

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(EXAMEN DE FONDO)

1. Una composición farmacéutica en forma de dosificación sólida recubierta con película para administración oral, y la cual al administrarse se desintegra y se dispersa en el tracto gastrointestinal, que comprende sumatriptan o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como ingrediente activo, donde la cantidad de sumatriptan, expresado como el peso de base libre, está en el rango de 20 mg a 150 mg; y

la cual comprende el componente básico de un par efervescente, un desintegrante y un relleno insoluble, donde el componente básico comprende de 5 a 50% en peso, el desintegrante comprende de 0,5 a 10% en peso, y el relleno insoluble comprende de 35 a 80% en peso, dicho relleno insoluble incluye un agente de acción capilar el cual comprende de 1 a 99% en peso del relleno insoluble, todos los porcentajes con base en el peso en seco de la forma de dosificación; y

donde más del 70% del ingrediente activo se disuelve en un fluido gástrico simulado durante cinco minutos en un aparato USP II a una velocidad de paletas de 10 r.p.m.

2. Una composición según lo reclamado en la Reivindicación 1 donde el sumatriptán está presente como sal farmacéuticamente aceptable la cual provee un componente con carácter ácido en un ambiente acuoso.

3. Una composición según lo reclamado en las Reivindicaciones 1 o 2 donde el componente básico comprende de 7 a 20% en peso, con base en el peso en seco de la forma de dosificación

4. Una composición según lo reclamado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 la cual adicionalmente comprende un componente ácido de un par efervescente, donde dicho componente ácido (incluyendo la sal farmacéuticamente aceptable de sumatriptan cuando esta funciona como tal) comprende de 5 a 50% en peso, con base en el peso en seco de la forma de dosificación.

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

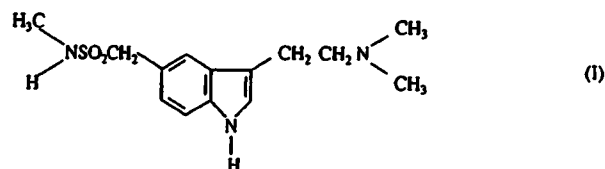
(51) International Patent Classification⁵ : A61K 31/40, 9/28	A1	(11) International Publication Number: WO 92/15295 (43) International Publication Date: 17 September 1992 (17.09.92)
(21) International Application Number: PCT/EP92/00460 (22) International Filing Date: 2 March 1992 (02.03.92) (30) Priority data: 9104890.0 8 March 1991 (08.03.91) GB (71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): PADFIELD, John, Malcolm [GB/GB]; Glaxo Manufacturing Services Limited, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex UB11 1BU (GB). PHILLIPS, Anthony, John [GB/GB]; WINTERBORN, Ian, Keith [GB/GB]; Glaxo Group Research Limited, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DG (GB).		(74) Agents: FILLER, Wendy, Anne et al.; Glaxo Holdings plc, Glaxo House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB). (81) Designated States: AT, AU, BB, BF (OAPI patent), BG, BJ (OAPI patent), BR, CA, CF (OAPI patent), CG (OAPI patent), CH, CI (OAPI patent), CM (OAPI patent), CS, DE, DK, ES, FI, GA (OAPI patent), GB, GN (OAPI patent), HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, ML (OAPI patent), MN, MR (OAPI patent), MW, NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE, SN (OAPI patent), TD (OAPI patent), TG (OAPI patent), US. Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: COMPOSITIONS CONTAINING SUMATRIPTAN (57) Abstract A pharmaceutical composition for oral administration comprising a film-coated solid dosage form including 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as active ingredient. The film-coated solid dosage forms are of use in the treatment of conditions associated with cephalic pain, in particular migraine.		

- 1 -

Compositions containing Sumatriptan

The present invention relates to a pharmaceutical composition containing as active ingredient 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide, in particular a composition for oral administration.

3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide, which may be represented by the formula (I)



and its physiologically acceptable salts and solvates are disclosed in UK Patent Specification No. 2162522. The compound of formula (I) exhibits selective vasoconstrictor activity and is useful in the treatment of migraine.

Oral administration constitutes the generally preferred route for administration of pharmaceuticals since this route is particularly convenient and acceptable to patients. Unfortunately oral compositions may be associated with certain disadvantages in the treatment of conditions associated with cephalic pain. For example, such conditions, particularly migraine are associated with gastrointestinal dysfunction in the form of delayed gastric emptying. This leads to both a delay and an impairment of drug absorption and it is generally accepted that oral formulations of drugs for the treatment of such conditions should be administered in the form of a liquid preparation.

Numerous clinical studies have demonstrated the effectiveness of the compound of formula (I) in migraineurs. Hitherto, the drug has always been administered either by parenteral injection or in the form of a dispersible tablet which is dispersed in drinking water prior to oral administration. This mode of oral

- 2 -

administration was believed to minimise the potential problems associated with gastrointestinal dysfunction in migraineurs.

However, it has been found that the compound of formula (I) has a particularly unpleasant taste. When the compound of formula (I) is administered orally this unpleasant taste may exacerbate the nausea and vomiting associated with migraine.

The present invention provides a particularly advantageous formulation suitable for oral administration of the compound of formula (I).

There is thus provided according to the invention a pharmaceutical composition for oral administration comprising a film-coated solid dosage form including 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as active ingredient.

As used herein the term "film-coated solid dosage form" means a solid core comprising the active ingredient, which solid core is substantially covered with a film coating.

The compositions of the invention may comprise, for example, granules, tablets or capsules. Preferably the compositions of the invention will comprise tablets, most preferably compressed tablets.

There is provided in a preferred aspect of the invention a film coated tablet comprising a tablet core containing an effective amount of 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as active ingredient and a film coat on the tablet core.

We have found that the unpleasant taste associated with oral administration of the compound of formula (I) is substantially eliminated by the formulations of the present invention. The film coating also makes the formulations easier to handle and reduces potentially hazardous dust formation occurring during the packaging or administration of the drug. Surprisingly these advantages are attained without any significant loss in the bioavailability of the compound of formula (I) when compared to aqueous solutions or dispersible tablet formulations for oral administration to

- 3 -

migraineurs Film-coated tablets according to the invention are therefore surprisingly effective in the treatment of migraine.

It is preferred that 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide should be employed in the compositions of the invention in the form of a physiologically acceptable salt. Such salts include salts of inorganic or organic acids such as hydrochloride, hydrobromide, sulphate, nitrate, phosphate, formate, mesylate, citrate, benzoate, fumarate, maleate, tartrate and succinate salts. Most preferably 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide will be employed in the compositions of the invention in the form of its succinate (1:1) salt.

The film coating comprises a polymer. Suitable polymers include cellulose ethers, for example, hydroxypropyl methylcellulose, 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 2 to 5% w/w, preferably from 3 to 4% w/w, based on the weight of the solid dosage form.

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. Suitable colourants or opacifiers may comprise from 5% to 65% w/w, preferably from 25 to 50% w/w, based on the dry weight of film coating.

The film coating may also contain one or more plasticizing agents conventionally used in polymeric film coatings, for example polyethylene glycol, propylene glycol, dibutyl sebacate, mineral oil, sesame oil, diethyl phthalate and triacetin. Suitable plasticizing agents may comprise 1 to 40% preferably 5 to 20% w/w based on the dry weight of the film coating.

In addition to the compound of formula (I) or a physiologically acceptable salt or solvate thereof, compositions of the invention will preferably comprise pharmaceutically acceptable carriers and excipients, such as binding agents (e.g. pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or

- 4 -

hydroxypropylmethylcellulose); fillers (e.g. lactose, sucrose, mannitol, maize starch, microcrystalline cellulose or calcium hydrogen phosphate); lubricants (e.g. stearic acid, polyethylene glycol, magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g. potato starch, sodium starch glycolate or croscarmellose sodium); or wetting agents (e.g. sodium lauryl sulphate).

For the preparation of compositions according to the invention 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide or a physiologically acceptable salt or solvate thereof may be blended with suitable excipients and, if desired, granulated. Preferably 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide will be granulated with a filler before admixture with the other excipients. Most preferably the filler employed will be lactose. Tablets in uncoated form may be prepared, for example, by compression of the powder blend or granulate, using a lubricant as an aid to tableting. Compressed tablets are preferred.

The solid dosage form is then 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, methylene chloride and the like, may also be used. The solvent does not appear in the final product. The amount of solvent may be varied according to the equipment and coating conditions used to produce an aesthetically coated tablet.

The amount of 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide, preferably in the form of a physiologically acceptable salt, employed in the compositions of the invention will preferably be in the range of about 25mg to about 200mg, most preferably about 50mg or 100mg, expressed as the weight of free base.

A further aspect of the invention provides a method of treating a mammal, including man, 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 (for

- 5 -

example drug withdrawal), tension headache and in particular migraine which comprises oral administration of a pharmaceutical composition comprising a film-coated solid dosage form of 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof as active ingredient. It will be appreciated that reference to treatment is intended to include prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms.

It will be appreciated that the precise therapeutic dose of the active ingredient 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.

However, in general effective doses for the treatment of conditions associated with cephalic pain, for example acute treatment of migraine, will lie in the range of 10 to 500mg, preferably 20 to 300mg, most preferably 25 to 200mg, for example 50mg or 100mg of the active ingredient per unit dose which could be administered in single or divided doses, for example, 1 to 4 times per day.

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples wherein the active ingredient is 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indole-5-methanesulphonamide (1:1) succinate.

Example 1

Tablet cores

	Unit formula (mg/tablet)	
Active ingredient/lactose granule *	280.0	
Microcrystalline Cellulose Ph Eur	15.5	4,927
Croscarmellose Sodium USNF	3.0	0,961
Magnesium Stearate Ph Eur	1.25 - 1.75	0,421

*Active ingredient/lactose granule

- 6 -

Compound of formula (I) succinate	140.0**	45.1
Lactose Ph Eur 170 mesh	140.0	45.0
Purified water Ph Eur	qs +	

} = solvated

+ The water does not appear in the final product. Typical range 100-140g per kg of blend

** Equivalent to 100mg free base

Coating Suspension

	% w/w
Hydroxypropyl methylcellulose Ph Eur	10.0
Opaspray white #	5.0
Purified Water Ph Eur to	100.0++

++ The water does not appear in the final product. The maximum theoretical weight of solids applied during coating is 11mg/tablet.

Opaspray white is a proprietary film coating suspension, obtainable from Colorcon Ltd, UK, which contains hydroxypropyl methylcellulose and titanium dioxide.

The active ingredient and lactose were mixed together and granulated by the addition of purified water. The granules obtained after mixing were dried and passed through a screen, and the resulting granules were then mixed with the other tablet core excipients. The mix was compressed into tablets. The tablets were then film coated using the coating suspension in conventional film coating equipment.

Example 2



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/20, 31/165	A2	(11) International Publication Number: WO 98/38983 (43) International Publication Date: 11 September 1998 (11.09.98)
(21) International Application Number: PCT/EP98/01284 (22) International Filing Date: 27 February 1998 (27.02.98) (30) Priority Data: 9704524.9 5 March 1997 (05.03.97) GB (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): GRATTAN, Timothy, James [GB/GB]; SmithKline Beecham Consumer Health-care, St. George's Avenue, Weybridge, Surrey KT13 0DE (GB). (74) Agent: THOMPSON, Clive, Beresford; SmithKline Beecham plc, Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>
(54) Title: SWALLOW TABLET COMPRISING PARACETAMOL (57) Abstract A swallow tablet or capsule formulation is described comprising paracetamol, sodium bicarbonate and at least one pharmaceutically acceptable excipient.		

SWALLOW TABLET COMPRISING PARACETAMOL

The present invention relates to pharmaceutical compositions containing N-acetyl-p-aminophenol, known by the generic names paracetamol, acetaminophen and APAP (hereinafter referred to as paracetamol). In particular, the invention relates to a fast acting paracetamol formulation in the form of a swallow tablet or capsule which has a greatly improved rate of absorption following ingestion by the patient.

Paracetamol is an analgesic and antipyretic agent which is widely used in prescription and non-prescription medicines, often in combination with other biologically active compounds. Following ingestion of paracetamol in a solid form, such as a tablet or capsule, the rate of absorption and hence the onset of pharmacological activity has been found to vary from patient to patient and can sometimes be very slow.

Many attempts have been made to improve the rate of onset of activity, for example by speeding up the disintegration of tablets by making effervescent formulations.

United Kingdom patent publication GB 2 103 087 (Bristol-Myers) describes an analgesic composition containing paracetamol that has an increased rate of absorption. GB 2 103 087 refers to a publication (J. Wojcicki et al, Zbl. Pharm., 118, (1979), Vol 2-3) describing investigations into the pharmacokinetics of paracetamol in which a single oral dose of 1000 mg of paracetamol was administered with 4000 mg of antacid in the form of calcium carbonate. According to the reference in GB 2 103 087, the combination was found to decrease the rate of absorption of paracetamol, when compared with the rate of absorption from paracetamol (1000 mg) alone.

According to GB 2 103 087, an improved rate of absorption is achieved by co-administering a therapeutic dose comprising from about 150 mg to about 2000 mg of paracetamol with from about 60 mg to about 1200 mg of an antacid. The publication states that any antacid or combinations thereof commonly used to neutralise stomach acids may be used. GB 2 103 087 identifies antacids of special interest to be calcium carbonate, magnesium carbonate, a combination of calcium

carbonate and magnesium carbonate, sodium bicarbonate and magnesium hydroxide. GB 2 103 087 exemplifies compositions comprising combinations of paracetamol with calcium carbonate, with a mixture of calcium carbonate and magnesium carbonate and with sodium bicarbonate.

The examples in GB 2 103 087 include two tablet formulations containing paracetamol and sodium bicarbonate: one such formulation comprises 325 mg of paracetamol and 225 mg of sodium bicarbonate wherein the weight ratio of sodium bicarbonate to paracetamol is 0.69 to 1, and the second formulation comprises 500 mg of paracetamol and 225 mg of sodium bicarbonate wherein the weight ratio of sodium bicarbonate to paracetamol is 0.4 to 1. When the various formulations exemplified in GB 2 103 087 were administered to healthy volunteers it was found that, for all the formulations tested, the actual increase in rate of absorption, was between 7 and 31 % compared to conventional paracetamol tablets.

$$\begin{array}{r} 325 \\ 225 \\ \hline 550 \end{array} \quad \begin{array}{l} 1 \\ 0.69 \\ \hline 0.69 \end{array}$$

It has now been found unexpectedly that by selecting sodium bicarbonate and combining it with paracetamol in a tablet or capsule formulation such that it is present in an amount of at least 300 mg per tablet and the weight ratio of bicarbonate to paracetamol is at least 0.74 to 1, a swallow tablet or capsule can be produced which gives a statistically significant improvement in the rate of absorption over that obtained from a commercially available paracetamol tablet containing no sodium bicarbonate. This improvement is not observed when other antacids, eg. calcium carbonate, are combined with paracetamol in a solid dosage form at equivalent levels. More surprisingly, the rate of absorption following oral administration of such a solid dosage form comprising paracetamol and sodium bicarbonate also shows an improvement over that obtained following oral administration of an aqueous solution of a commercially available soluble product containing paracetamol and sodium bicarbonate. In the context of the present invention, an increase in the rate of absorption may be demonstrated as an increased in C_{max} , where C_{max} is the maximum concentration of paracetamol in the serum, or by measuring the area under the concentration vs time curve in the first 20 minutes after dosing (AUC_{0-20}) when compared with other paracetamol compositions.

According to the present invention there is provided a swallow tablet or capsule formulation comprising from 300mg to 600mg of paracetamol and from

300mg to 1200mg of sodium bicarbonate wherein the weight ratio of sodium bicarbonate to paracetamol is at least 0.74 to 1

For the avoidance of doubt, a swallow tablet is a tablet which is intended to be swallowed whole and not one which is intended for dissolution or suspension in water prior to administration, for example a tablet containing a substantial amount of an effervescent couple.

The tablet or capsule formulation of the invention preferably contains either 325 mg or 500 mg of paracetamol. The amount of sodium bicarbonate present in the formulation is favourably at least 370 mg, eg at least 400 mg or 500 mg and suitably is no greater than 1000 mg, preferably no greater than 800 mg and more preferably no greater than 700 mg. The weight ratio of sodium bicarbonate to paracetamol is favourably at least 0.8 to 1, preferably at least 1 to 1, and more preferably at least 1.25 to 1.

Formulations of the invention will generally contain at least one pharmaceutically acceptable excipient conventionally used in the art of tablet and/or capsule formulation. Suitable excipients which may be incorporated include lubricants, for example magnesium stearate and stearic acid; disintegrants, for example cellulose derivatives; starches; binders, for example modified starches and cellulose derivatives; glidants, for example colloidal silicas, compression aids, for example cellulose derivatives; as well as preservatives, suspending agents, wetting agents, flavouring agents, bulking agents, adhesives, colouring agents, sweetening agents appropriate to their form.

In addition to paracetamol, sodium bicarbonate and a pharmaceutically acceptable excipient, formulations of the invention may also contain other pharmaceutically active agents, for example other analgesics, anti-inflammatory analgesic agents, decongestants, antihistamines, antitussive agents, etc.. Formulations may also contain a pharmaceutically acceptable analgesic adjuvant, for example caffeine.

The invention also provides a process for the preparation of the tablet or capsule formulation of the invention, which process comprises the admixture of paracetamol and sodium bicarbonate together with any pharmaceutically acceptable excipients, additional pharmaceutically acceptable active agents or adjuvants. Thus

BS : P
0.74 : 1

BS : P
1.25 : 1
0.8 : 1
1 : 1

Soluble
0.8 : 1
0.74 : 1
1 : 1

*if an insoluble
or define speed with
an insoluble or soluble
or an insoluble or soluble
or an insoluble or soluble*

*Note: No appearance of
of agents of release due to
or insoluble or soluble
or containing an agent
of absorption (an action
capitol)*

the paracetamol and sodium bicarbonate may be mixed together with one or more binders and granulated using water. The resulting granule may then be dried, sieved and mixed with additional excipients such as a lubricant and disintegrant before being compressed into tablets. Alternatively, the sodium bicarbonate may be omitted from the granulation step and subsequently added with the other excipients. In an alternative process, tablets may be prepared using direct compression grades of paracetamol including commercially available forms which obviates the need for a granulation step. Tablets may also be prepared by other processes known in the art such as by shaping of an extruded mixture. For capsule production, the paracetamol and sodium bicarbonate may be mixed and granulated as for tablet production and filled into suitably sized capsule shells to the desired fill weight.

As stated above, the formulations according to the invention have an increased C_{max} , where C_{max} is the maximum concentration of paracetamol in the serum, when compared with other paracetamol compositions. Comparative experiments have demonstrated an increased C_{max} with respect to that obtained not only from swallow tablets containing only paracetamol or paracetamol plus calcium carbonate but also from proprietary soluble paracetamol formulations. Furthermore the formulations according to the invention have an increased (AUC_{0-20}), indicating, an increased rate of absorption of paracetamol, when compared to conventional paracetamol swallow tablets.

Indeed, the plasma profile for the paracetamol formulations in accordance with the present invention is comparable to that expected to be achieved with a dose of paracetamol administered intravenously. (Seymore R A, European J. Clin. Pharmacol., 20, 215-218, (1981), quotes 23.7 mg/litre in blood plasma following a 1000 mg iv dose of paracetamol.) Intravenous dosing of drugs is generally recommended in order to achieve a rapid maximum therapeutic effect which is not obtainable via oral dosing. However, intravenous dosing can be both painful and inconvenient. Moreover, since for a drug such as paracetamol which has poor solubility, intravenous formulations are not generally available, the present invention accordingly offers considerable practical benefit.

Furthermore, the addition of sodium bicarbonate in the weight ratio of the present invention has the potential added advantage that it may reduce the potential

WO 98/38983

PCT/EP98/01284

for patients to suffer toxic effects of paracetamol overdose, which can have fatal consequences or, at the very least, lead to irreversible liver damage. An intake of about 40 paracetamol tablets containing 500mg paracetamol usually causes serious liver damage and sometimes proves fatal. The emetic dose of sodium bicarbonate is such that for most patients it would be achieved after swallowing tablets of the present invention well before the intake of paracetamol reaches a level that would prove fatal.

Another potential advantage of the formulations of the present invention is in the treatment of migraine. Proprietary products, for the alleviation of migraine headaches, which contain paracetamol also contain ingredients such as for example metaclopramide which is included to overcome the gastric stasis which accompanies migraine and promote gastric emptying in order to increase serum levels of paracetamol. Such ingredients can result in undesirable side effects. The formulations of the present invention which have an unexpectedly increased rate of absorption and thus obviate the need for additional ingredients carrying side effects, are clearly of benefit.

The following Examples (1 to 10) are illustrations of the invention. Comparative Example A is outside the scope of the invention but is included to further demonstrate the advantages of the invention.

Example 1

A granule suitable for compression into tablets was prepared from the following ingredients

ingredient	mg/tablet	batch size (g)
1. paracetamol (fine)	500.00	9000.00
2. sodium bicarbonate (fine)	630.00	11340.00
3. starch (maize)	11.40	205.20
4. starch (pregelatinised)	50.00	900.00
5. Povidone K25	2.00	36.00
6. potassium sorbate	0.60	10.80
	<u>1194.00</u>	

Ingredients 1-6 were sieved through a 16 mesh sieve into a suitable mixer and granulated with a suitable quantity of deionised water to form a medium/heavy granule. The granule was dried in a suitable oven at 45°C, until the water content was

WO 98/38983

PCT/EP98/01284

<1%. The resulting dried granule was then passed through a 12 mesh sieve to give a white granule (yield 20.250kg)

Example 2

Tablets were prepared from the following ingredients:

ingredient	mg/tablet	batch size (g)
1. granule from example 1	1194.00	19104.00
2. starch (maize)	10.00	160.00
3. talc	15.00	240.00
4. stearic acid	5.00	80.00
5. Acidisol	36.70	587.20
Total	1260.70	20171.20

Ingredients 1-5 were sieved through a 16 mesh sieve into a suitable blender and mixed. The resulting blend was then compressed into tablets using suitable capsule shaped tooling to give white capsule shaped tablets (target weight of 1260.7mg). The final composition of the tablets was as follows:

ingredient	mg/tablet	Ratio
1. paracetamol (fine)	500.00	39.7
2. sodium bicarbonate (fine)	630.00	50.0
3. starch (maize)	21.40	
4. starch (pregelatinised)	50.00	
5. Povidone K25	2.00	
6. potassium sorbate	0.60	
7. talc	15.00	
8. stearic acid	5.00	
9. Acidisol	36.70	
Total	1260.70	

Each tablet contained paracetamol 500mg and sodium bicarbonate 630mg, with a ratio of sodium bicarbonate: paracetamol of 1.26 : 1

Example 3

- 5 Tablets (target weight 1023.82mg) were prepared by a similar method to than described in examples 1 and 2, but using different levels of ingredients such that the final formula was as follows:

ingredient	mg/tablet	
1. paracetamol (fine)	500.00	1
2. sodium bicarbonate (fine)	400.00	49
3. starch (maize)	21.40	2.9
4. starch (pregelatinised)	50.00	
5. Povidone K25	2.00	
6. potassium sorbate	0.60	
7. talc	15.00	
8. stearic acid	5.00	
9. Acdisol	29.82	
Total	1023.82	

- 10 Each tablet contained paracetamol 500mg and sodium bicarbonate 400mg, with a ratio of sodium bicarbonate: paracetamol of 0.8 : 1

Example 4

- 15 Tablets (target weight 993.82mg) are prepared by a similar method to that described in examples 1 and 2, but using different levels of ingredients such that the final formula is as follows:

ingredient	mg/tablet	
1. paracetamol (fine)	500.00	1
2. sodium bicarbonate (fine)	370.00	20
3. starch (maize)	21.40	3.2
4. starch (pregelatinised)	50.00	
5. Povidone K25	2.00	
6. potassium sorbate	0.60	
7. talc	15.00	
8. stearic acid	5.00	
9. Acdisol	29.82	
Total	993.82	

- 20 Each tablet contains paracetamol 500mg and sodium bicarbonate 370mg, with a ratio of sodium bicarbonate: paracetamol of 0.74 : 1

Example 5

- 5 Tablets (target weight 1430.7mg) are prepared by a similar method to that described in examples 1 and 2, but using different levels of ingredients such that the final formula is as follows:

ingredient	mg/tablet	
1. paracetamol (fine)	500.00	1
2. sodium bicarbonate (fine)	800.00	35
3. starch (maize)	21.40	2.6
4. starch (pregelatinised)	50.00	
5. Povidone K25	2.00	
6. potassium sorbate	0.60	
7. talc	15.00	
8. stearic acid	5.00	
9. Acdisol	36.70	
Total	1430.70	

- 10 Each tablet contains paracetamol 500mg and sodium bicarbonate 800 mg, with a ratio of sodium bicarbonate: paracetamol of 1.6 : 1

Example 6

- 15 Tablets (target weight 923.82mg) are prepared by a similar method to that described in examples 1 and 2, but using different levels of ingredients such that the final formula is as follows:

ingredient	mg/tablet	
1. paracetamol (fine)	400.00	1
2. sodium bicarbonate (fine)	400.00	43
3. starch (maize)	21.40	4.3
4. starch (pregelatinised)	50.00	
5. Povidone K25	2.00	
6. potassium sorbate	0.60	
7. talc	15.00	
8. stearic acid	5.00	
9. Acdisol	29.82	
Total	923.82	

- 20 Each tablet contains paracetamol 400mg and sodium bicarbonate 400mg, with a ratio of sodium bicarbonate: paracetamol of 1 : 1

Example 7

- 5 Tablets (target weight 1223.82mg) are prepared by a similar method to that described in examples 1 and 2, but using different levels of ingredients such that the final formula is as follows.

ingredient	mg/tablet	%
1. paracetamol (fine)	600.00	49
2. sodium bicarbonate (fine)	500.00	41
3. starch (maize)	21.40	
4. starch (pregelatinised)	50.00	
5. Povidone K25	2.00	
6. potassium sorbate	0.60	
7. talc	15.00	
8. stearic acid	5.00	
9. Acdisol	29.82	
Total	1223.82	

- 10 Each tablet contains paracetamol 600mg and sodium bicarbonate 500mg, with a ratio of sodium bicarbonate to paracetamol of 0.83 : 1

Example 8

- 15 Tablets (target weight 819.46mg) are prepared by a similar method to that described in examples 1 and 2, but using different levels of ingredients such that the final formula is as follows:

ingredient	mg/tablet	%
1. paracetamol (fine)	325.00	39.7
2. sodium bicarbonate (fine)	409.50	50.6
3. starch (maize)	13.91	
4. starch (pregelatinised)	32.50	
5. Povidone K25	1.30	
6. potassium sorbate	0.39	
7. talc	9.75	
8. stearic acid	3.25	
9. Acdisol	23.86	
Total	819.46	

- 20 Each tablet contains paracetamol 325mg and sodium bicarbonate 409.5mg, with a ratio of sodium bicarbonate to paracetamol of 1.26 : 1

Example 9

- 5 Tablets (target weight 1291.56mg) are prepared by blending ingredients 1 to 7 together and compressing using a suitable tablet press:

Ingredient	mg/tablet	%
1. paracetamol direct compression grade (90%)	555.56	43
2. sodium bicarbonate	630.00	49
3. microcrystalline cellulose	50.00	
4. Explotab (Na Starch Glycolate)	25.00	
5. Croscopovidone XL10	25.00	
6. sodium lauryl sulfate	3.00	
7. magnesium stearate	3.00	
Total	1291.56	

- 10 Each tablet contains paracetamol 500mg and sodium bicarbonate 630mg, with a ratio of sodium bicarbonate to paracetamol of 1.26 : 1

Example 10

- 15 Capsules are prepared as follows:

The granulation, sieving and blending steps from examples 1 and 2 are repeated. The resulting powder is then filled into hard gelatin capsules with a target fill weight of 819.46mg, such that the final formula is as follows:

ingredient	mg/capsule	%
1. paracetamol (fine)	325.00	40
2. sodium bicarbonate (fine)	409.50	50
3. starch (maize)	13.91	
4. starch (pregelatinised)	32.50	
5. Povidone K25	1.30	
6. potassium sorbate	0.39	
7. talc	9.75	
8. stearic acid	3.25	
9. Acdisol	23.86	
Total	819.46	

- Each capsule contains paracetamol 325mg and sodium bicarbonate 409.5mg, with a ratio of sodium bicarbonate to paracetamol of 1.26 : 1

Comparative Example A

- 5 Tablets (target weight 988.23mg) were prepared by a similar method to that described in examples 1 and 2, but using different levels of ingredients and substituting calcium carbonate for sodium bicarbonate, such that the final formula was as follows:

ingredient	mg/dose	
1. paracetamol (fine)	500.00	51
2. calcium carbonate	375.00	38
3. starch (maize)	21.40	
4. starch (pregelatinised)	50.00	
5. Povidone K25	2.00	
6. potassium sorbate	0.60	
7. talc	15.00	
8. stearic acid	5.00	
9. Acidisol	19.23	
Total	988.23	

- 10 Each tablet contained paracetamol 500mg and calcium carbonate 375 mg, with ratio of calcium carbonate to paracetamol of 0.75:1

Biostudy

- 15 The following products were compared in a five way cross over pharmacokinetic study using 15 fasted healthy human volunteers:

test formula A	Tablets from Example 2
test formula B	Tablets from Example 3
test formula C	Tablets from Comparative Example A
test formula D	Commercially available swallow tablets containing paracetamol (500mg) and no sodium bicarbonate
test formula E	Commercially available soluble tablets containing paracetamol (500mg) and sodium bicarbonate (1342mg)

- 20 Each volunteer swallowed 2 tablets of one of the formulations, followed by 100mls of water on 5 separate occasions at least 48 hours apart. For test formula E, the 2 tablets were dissolved in the 100mls of water prior to swallowing. Blood samples were taken at 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 90, 120, 180, 240, 360, 480, and 720 minutes post dose.

Serum paracetamol levels were determined by HPLC and paracetamol serum levels vs time profiles were plotted for each volunteer. There were no significant differences in the area under the serum level vs time curve ($AUC_{0-\infty}$) for any of the formulae.

- 5 The maximum concentrations of paracetamol in serum (C_{max}) following dosing were as follows:

test formula A	30mg/L
test formula B	26mg/L
test formula C	15mg/L
test formula D	17mg/L
test formula E	20mg/L

- 10 The C_{max} for formula A was statistically significantly higher than that seen for formula C ($p < 0.0002$), D ($p < 0.002$) and E ($p < 0.02$). There was no statistically significant difference between the C_{max} for formula A and B. The C_{max} for formula B was significantly higher than that seen for formula C ($p < 0.01$) and formula D ($p < 0.02$)

15

The mean area under the serum concentration vs time curve between 0 and 20 minutes (AUC_{0-20}) following dosing were derived, results were as follows:

test formula A	245 mg.min/L
test formula B	177 mg.min/L
test formula C	76.0 mg.min/L
test formula D	69.7 mg.min/L
test formula E	199 mg.min/L

- 25 The (AUC_{0-20}) for formulation A was 3.5 times greater than for formulation D and the (AUC_{0-20}) for formulation B was 2.5 times greater than for formulation D, both of these differences were statistically significant, indicating that the rate of paracetamol absorption from the invention was increased by a factor of up to 250% compared to conventional paracetamol swallow tablets.

30

Reivindicaciones 1-7: una composición farmacéutica oral en forma de dosificación sólida recubierta con película que contiene como principio activo sumatriptán o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una forma de dosificación oral deglutible de sumatriptán, que sea palatable (evite el sabor amargo del activo) y permita una rápida absorción del fármaco con el fin de lograr una mayor velocidad de acción y/o eficacia a la obtenida con formas de dosificación sólida conocidas, para ser utilizada en el tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico, particularmente en condiciones agudas como migraña (folios 235, 239-241 y 260; pág. 1, 5-7 y 26).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-7: una composición farmacéutica solida recubierta con película para administración oral que comprende sumatriptán o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, entre (20-150)mg de sumatriptán en base libre, y el componente básico de un para efervescente entre (5-50)%, un desintegrante entre (0,5-10)% y un relleno insoluble entre (35-80)% que contiene de (1-99)% de un agente de acción capilar; estando todos los porcentajes con base en el peso seco de la forma de dosificación.

Adicionalmente, tal composición contiene un componente acido de un par efervescente, que comprende de 5-50%en peso (incluyendo la sal de sumatriptán cuando actúa como tal) (reivindicación 4).

Y donde el componente básico es bicarbonato de sodio, el desintegrante es croscarmelosa sódica y el relleno insoluble es fosfato de calcio dibásico anhidro, celulosa microcristalina ó mezcla de los mismos (reivindicación 5).

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K9/22, A61K9/28, A61K9/46, A61K31/4045, A61P25/04, A61P25/06

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 05-12-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9215295	Compositions Containing sumatriptán	17-09-1992
D2	WO9838983	Swallow tablet comprising paracetamol	11-09-1998

Anterioridad D1 en folios 296-300 y D2 en folios 301-307.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Nivel inventivo (artículo18 D486)

Reivindicaciones 1-7: una composición farmacéutica solida recubierta con película para administración oral que comprende sumatriptán o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, entre (20-150)mg de sumatriptán en base libre, y el componente básico de un par efervescente entre (5-50)%, un desintegrante entre (0,5-10)% y un relleno insoluble entre (35-80)% que contiene de (1-99)% de un agente de acción capilar; estando todos los porcentajes con base en el peso seco de la forma de dosificación.

En el estado de la técnica más cercano se encuentra D1 que divulga una composición farmacéutica sólida recubierta con película (que elimina el sabor desagradable del fármaco) para administración oral de sumatriptán o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene entre (25-200)mg de sumatriptán en base libre (ej. 1: 100mg, 45%), comprendiendo excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes de relleno (como lactosa ej. 1: 45%, almidón de maíz, celulosa microcristalina ej. 1: 4,98% ó hidrogeno fosfato de calcio), desintegrantes (como almidón glicolato de sodio, croscarmelosa sódica ej. 1: 0,96%) y lubricantes; siendo útiles estas composiciones en el tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico, particularmente migraña (folios 297-299; pág 2-5).

La solicitud se diferencia de D1 en que contiene el componente básico de un par efervescente (como bicarbonato de sodio).

El Efecto Técnico que logra tal diferencia es obtener una composición oral palatable y deglutible de sumatriptán que permite una rápida absorción del fármaco logrando una velocidad de acción mayor que la obtenida con formas de dosificación convencional sólida (sin un componente básico de un par efervescente como bicarbonato de sodio), para ser utilizada en el tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico, particularmente en condiciones agudas como migraña (folios 51,55-57 y 74-75; pág. 1, 5-7 y 24-25).

Así, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener una composición oral deglutible de sumatriptán, que sea palatable (evite el sabor amargo del activo) y permita una rápida absorción del fármaco logrando una velocidad de acción mayor que la obtenida con formas de dosificación convencional sólida (sin un componente básico de un par efervescente como bicarbonato de sodio), para ser utilizada en el tratamiento de condiciones asociadas con dolor cefálico, particularmente en condiciones agudas como migraña (folios 51,55-57 y 74-75; pág. 1, 5-7 y 24-25).

No obstante, D2 ya enseña que el componente básico de un par efervescente (bicarbonato de sodio) en composiciones farmacéuticas sólidas deglutibles de un fármaco (paracetamol) con al menos un excipiente convencional farmacéuticamente aceptable (como desintegrantes, aglutinantes, agentes de relleno, entre otros) permite una rápida absorción del fármaco logrando una velocidad de acción mayor que la obtenida con formas de dosificación convencional sólida (sin bicarbonato de sodio); composiciones potencialmente ventajosas en el tratamiento de migraña (folios 302-304, pág. 1-5).

Asimismo, D2 señala que el incremento en la velocidad de absorción es demostrable porque los valores de C_{max} (concentración máxima del fármaco en sangre) ó de AUC (área bajo la curva) de tales composiciones son mayores que los de las composiciones convencionales del fármaco (folio 302; pág. 2).

Por lo tanto, acorde con las divulgaciones de D1 y las enseñanzas de D2, un experto en la materia realizara una composición como la reivindicada con la expectativa de alcanzar una rápida absorción del fármaco y lograr una velocidad de acción mayor que la obtenida con formas de dosificación convencional sólida (sin bicarbonato de

sodio), tal como se encontró en los resultados de C_{max} y AUC de la solicitud (folio 271; pág. 37) y acorde con lo señalado en D2.

En consecuencia, y de acuerdo con D1 y D2, para un experto en la materia la composición farmacéutica solicitada no tiene nivel inventivo.

5. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo descriptivo (folios 235-293) en el que ha aclarado cuáles son las composiciones farmacéuticas convencionales comparativas señaladas en las tablas 1A y 1B (folios 260-261; pág. 26-27) y un nuevo capítulo reivindicatorio (294-295); capítulos que son aceptados por esta Oficina.

6. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9215295	1-7	Nivel inventivo
D2	WO9838983	1-7	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 23 SET 2011

CONCEPTO TECNICO No. 2751	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--