



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P-CIT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-56453

54. TÍTULO

Suspensión farmacéutica para administración oral

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 9/10

71. SOLICITANTE

Pharmacia Corporation

DOMICILIO

700. Chesterfield Parkway west Chesterfield
Missouri 63012-1932. EUA

74. APODERADO

Carlos R. Olarte.

22. BOGOTÁ, D. C.,

Junio 17 - 2004

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

04/81
y
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04856453 65553323
Fecha (REC): 2004-06-17 09:46:56
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 75

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

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PHARMACIA CORPORATION

Dirección: 700 Chesterfield Parkway West,
Chesterfield, Missouri 63017-1732, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, E.U.A.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: GUANG WEI LU; PO-CHANG CHIANG.

Dirección: 3172 Birchwood Court, Ann Arbor, MI 48105 E.U.A; 1124 Oak
Borough Drive Ballwin MO 63021 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: CHINA; ESTADOUNIDENSE

PCT (86)

3

Solicitud Internacional No. PCT/US02/39186

Fecha Diciembre 9, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/053403

Fecha Julio 3, 2003

4

Título (54) SUSPENSION FARMACEUTICA PARA ADMINISTRACION ORAL.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/10.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 20, 2001

(31) Número de Solicitud

60/342,599

5

Comprobante de pago No. 6,364

Fecha Junio 9, 2004

10

ANEXOS☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

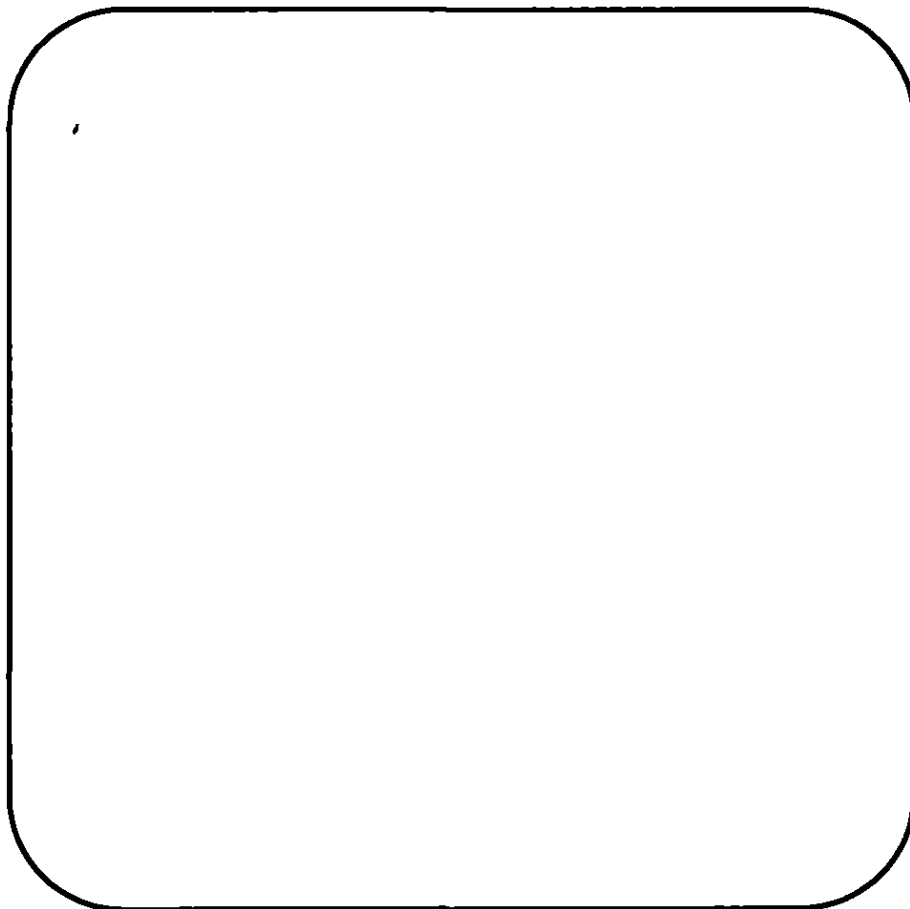
☐

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

☒

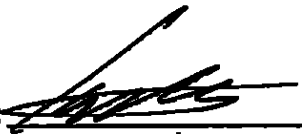
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04056453 03333089 Folios: 75
Fecha (VSD): 2004-06-17 09:46:56
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE BIENES CRECIENDO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 46,364
FECHA : JUNIO 9 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LUZ MARINA BULLA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27514619	09/06/2004	6,461,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	110 PTC SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

M

TRADUCCION OFICIAL No. 04-210

Efectuada el día 17 de mayo de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 del 11 de febrero de 2002 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

Traducción Oficial de las autenticaciones notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por Pharmacia Corporation a Carlos R. Olarte, y/o James Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri, documento este que viene en español y se explica por sí solo.

(Fdo.) Grover F. Fuller Jr, Abogado Autorizado

La firma y cargo de Grover F. Fuller Jr. fueron debidamente certificados por el Notario Público Petrina Thompson el 4/30/05, quien estampo su firma y sello notarial al respaldo.

APOSTILLA

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

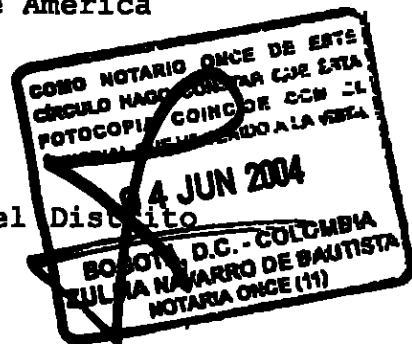
1. País: Distrito de Columbia - Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por Petrina Thompson

3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia

4. Lleva el sello del Distrito de Columbia.



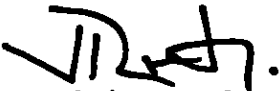
SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.624.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

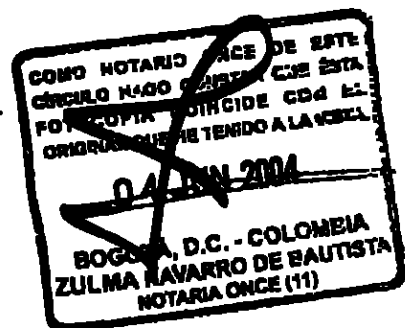
Se certificó:

5. En Washington, D.C.
6. El 30 de abril de 2004
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el Número 125758
9. Aparece Sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman, Secretario Distrito de Columbia

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
C.C.80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80 2 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0198 DE FEBRERO 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO





APOSTILLE

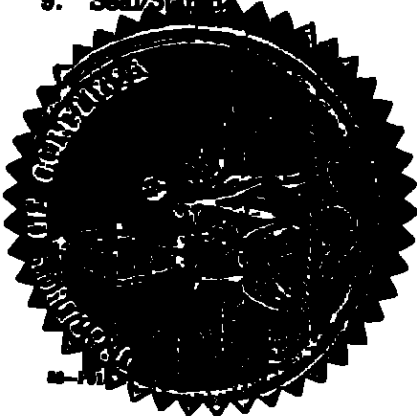
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America **PETRINA THOMPSON**
2. This public document has been signed by ~~NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA~~
3. acting in the capacity of PETRINA THOMPSON, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of _____

CERTIFIED

5. at Washington, D. C.
6. the 30 day of APRIL 2004
7. by Secretary of the District of Columbia
No. 125758

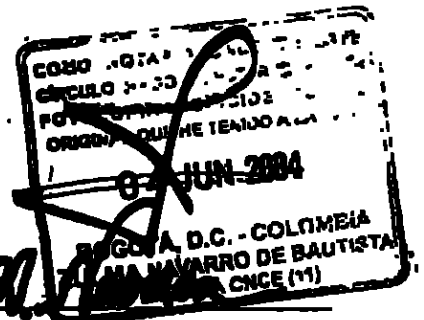
9. Seal/Stamp



10. Signature

Sherryl H. Newman

SHERRYL H. NEWMAN



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, St. Louis,
MO 63017-1732, Estados Unidos de América.

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

Poder

El suscrito,

PHARMACIA CORPORATION

domiciliado en

700 Chesterfield Parkway West, Chesterfield, St. Louis,
MO 63017-1732, Estados Unidos de América.

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

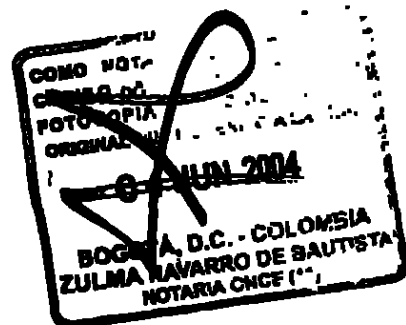
Signature/Firma:

Date/Fecha:

28 april 2004

City/Country/Ciudad,País:

United State of América



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

150 East 42nd Street, New York, NY 10017, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Authorized Attorney of Pharmacia Corporation.

3. That Pharmacia Corporation, having its principal place of business located in St. Louis, Missouri, U.S.A.

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s): Corporate by laws and Minutes authorizing representation of Mr. Grover Fuller.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Grover F. Fuller Jr.

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

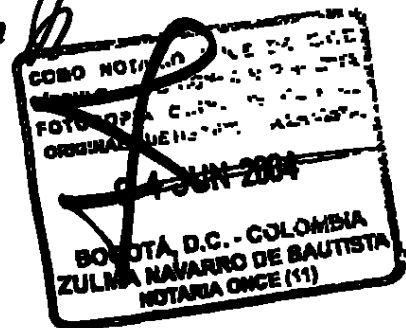
con sede principal ubicada en

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

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

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s): Artículos de constitución y minutos autorizando la representación del Sr. Grover Fuller.

Grover F. Fuller Jr.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

INSTRUCTIONS FOR THE POWER OF ATTORNEY

FILLING OUT THE FORM CORRECTLY

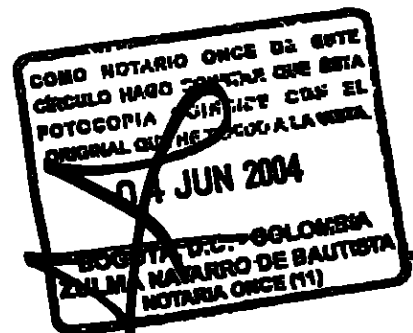
1. The document has TWO (2) pages that must be filled out, the Power of Attorney itself and the Notarial Certification that accompanies it.
2. Please substitute all of the text highlighted in yellow (and only that text) with the appropriate information (or substitute it with a blank space if filled in by hand by the person signing the document).
3. We do NOT need copies of the documents you will list in point 5 of the Notarial Certification.

LEGALIZATION

The signature of the corporate official issuing the Power of Attorney should be authenticated by means of a Notarial Certification as the one enclosed herewith. The Notary's signature should then be authenticated using one of the following two procedures:

1. the Apostille; or
2. if an Apostille is not available or convenient, follow the normal chain of authentication leading to the legalization of the document by the Colombian Consul (the normal chain is that the Notary's signature is authenticated by the Country Clerk; sometimes the Consul legalizes the signature of the Clerk; other times the clerk's signature will first have to be legalized by the Secretary of the respective State).

Please do not hesitate to contact us by telephone or e-mail (filings@olarteraisbeck.com) should you have any questions.



I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWANEK
4.30.04

Subscribed & Sworn
before me on 4/30/05
Petrina Thompson

PETRINA THOMPSON
Notary Public District of Columbia
Commission Expires September 30, 2005



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/053403 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/10
(21) International Application Number: PCT/US02/39186
(22) International Filing Date: 9 December 2002 (09.12.2002)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
60/342,599 20 December 2001 (20.12.2001) US
(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MACIA CORPORATION [—/—]; Corporate Patent De-
partment, 800 N. Lindbergh Boulevard - 04E, St. Louis,
MO 63167 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

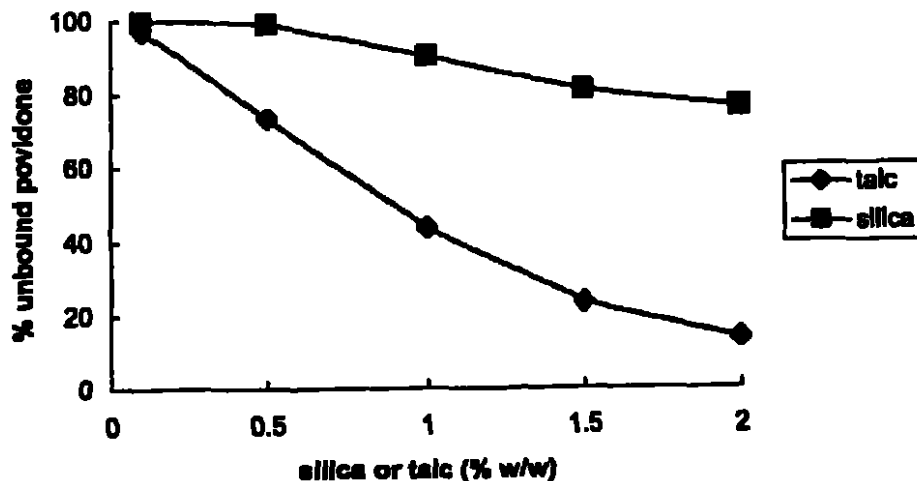
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): LU, Guang, Wei
[CN/US]; 3172 Birchwood Court, Ann Arbor, MI 48105
(US). CHIANG, Po-Chang [US/US]; 1124 Oak Borough
Drive, Ballwin, MO 63021 (US).
(74) Agents: FORBES, James, C. et al.; Pharmacia Corpora-
tion, P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680 (US).

Published:
— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHARMACEUTICAL SUSPENSION FOR ORAL ADMINISTRATION



(57) Abstract: A pharmaceutical composition suitable for oral administration is provided, the composition comprising an aqueous medium having suspended therein a solid substance of low water solubility in particulate form, and further comprising a suspending agent and at least one pharmaceutically acceptable water-soluble or swellable non surfactant polymer, the total amount of all such polymers present being ineffective to (a) increase viscosity of the composition to a degree that significantly impairs pourability, or (b) significantly increase rate of sedimentation or phase separation, of the composition. The composition has improved mouth feel.

WO 03/053403 A2

PHARMACEUTICAL SUSPENSION FOR ORAL ADMINISTRATION**FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to suspension formulations suitable for oral administration of substances including drugs, other bioactive substances and placebo solids. In particular it relates to suspension formulations of such substances having low solubility in water.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The most common dosage forms used for oral administration of drugs are tablets and capsules. However, for some drugs, some indications and some patient populations, tablets and capsules are less suitable. For example, administration of large doses of a drug in the form of tablets or capsules is often very inconvenient. Either a large number of tablets or capsules have to be administered, or individual tablets or capsules have to be large, and therefore difficult to swallow. This can result in impaired patient compliance. Certain patient groups, e.g., young children and the elderly, have particular difficulty in swallowing whole tablets or capsules, even if these are of moderate size.

Hence, in some instances drugs are formulated as liquid dosage forms for oral administration, for example as solutions, suspensions, elixirs and syrups. Such dosage forms are known to permit ease of administration and to increase compliance for patients who have difficulty in swallowing solid dosage forms. A yet further advantage of liquid dosage forms is that metering of dosages is continuously variable, providing infinite dose flexibility. The benefits of ease of swallowing and dose flexibility are particularly advantageous for infants, children and the elderly. An additional advantage is that a drug formulated in a liquid dosage form is often more rapidly absorbed after oral administration than if formulated in tablets or capsules.

The simplest liquid drug formulation is a solution of the drug. However, if solubility of the drug in a pharmaceutically acceptable carrier liquid, especially water, is not sufficient to enable formulation as a solution, a suspension of particles of the drug in such a carrier liquid can be an option. A suspension can also have advantages over a solution, for example in providing greater chemical stability of the drug or in overcoming an unpleasant taste.

A placebo suspension is often required for clinical or other trials, for example in a double blind clinical trial of a suspension formulation of a drug. The absence of drug particles in a placebo can significantly change appearance and mouth feel of the suspension by comparison with a suspension containing the drug, thereby reducing the usefulness of the drug-free suspension as a placebo since a clinician and/or a trial subject is readily able to tell the active from the placebo. A placebo suspension is required to be as nearly identical as possible to the drug suspension in appearance, smell, taste, mouth feel, viscosity and sedimentation rate.

Excipients are often added to an oral suspension of drug particles in order to make it more palatable. Examples of such excipients are sugars, artificial sweeteners and flavoring agents. In some cases, the drug particles are coated in order to mask an unpleasant taste. Although the taste of a suspension can be significantly improved by such means, a gritty mouth feel caused by the drug particles often remains.

Decreasing particle size of the drug and increasing viscosity of the suspension are known approaches to reducing such a gritty mouth feel. However, disadvantages are associated with both these approaches. Particle size reduction is a costly process requiring much energy. A high viscosity makes the suspension difficult to pour, creates problems in accurate dosage metering, and, while overcoming grittiness, can produce an unpleasant slimy feel in the mouth. Other approaches to improving mouth feel are to make particle shape more regular or to decrease surface roughness of the drug particles. However, these characteristics are often difficult to control.

Suspensions for oral administration can be either flocculated or deflocculated. The term "flocculated" herein refers to suspended solid drug and/or excipient particles that tend to coagulate and/or agglomerate together and settle to form loosely packed aggregates or flocs. A "flocculated suspension" herein is a suspension wherein at least a portion of all solid particles are flocculated particles. The term "substantially deflocculated" herein refers to suspended solid drug and/or excipient particles that do not coagulate and/or agglomerate together to form flocs. A "deflocculated suspension" herein is a suspension wherein substantially no solid particles are visibly flocculated.

Grittiness of mouth feel is typically a greater problem with flocculated suspensions. Where the flocculated particles are drug particles, preparation of a

12

placebo suspension can result in a liquid having a very different mouth feel from the drug suspension. In this situation a clinician and/or a trial subject is readily able to tell the active from the placebo, reducing or destroying the value of a clinical trial using such a placebo suspension.

5 U.S. Patent No. 5,147,655 to Ibsen, incorporated herein by reference, discloses combining particles containing an active substance with one or more gelling or swelling agents. These particles are adapted to be dispersed in an aqueous carrier, *i.e.*, reconstituted, substantially immediately prior to administration. The swelling or gelling agents are said to be capable of forming a viscous medium around the particles
10 in the aqueous carrier, hence masking gritty mouth feel and preventing adherence to oral mucosa.

This approach does not always work for a flocculated suspension because such gelling or swelling agents can significantly change viscosity of the suspension and surface properties of the particles, and thereby affect aggregation and sedimentation,
15 which can be a problem especially in development of a placebo suspension. Addition of gelling or swelling agents as proposed in above-referenced U.S. Patent No. 5,147,655 also tends to increase difficulty in pouring and/or metering the suspension, for example as a result of increase in viscosity.

U.S. Patent No. 3,326,755 to Sheth, incorporated herein by reference, teaches
20 use of alginic acid or alginates to reduce grittiness of liquid antacid compositions.

Suspensions for oral administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the form of nanoparticles, and comprising surface modifiers such as polymers in an amount of 0.1% to 90% by weight of dry particles, are disclosed in the patents cited below, all incorporated herein by reference.

25 U.S. Patent No. 5,552,160 to Liversidge *et al.*
U.S. Patent No. 5,591,456 to Franson & Snyder.
U.S. Patent No. 5,718,919 to Ruddy & Roberts.

There remains a need in the art for orally deliverable drug suspensions, more particularly flocculated drug suspensions, having improved mouth feel, yet retaining
30 low viscosity to avoid difficulty in pouring and/or a slimy mouth feel. There also remains a need in the art for placebo suspensions that mimic organoleptic properties of drug suspensions, in particular placebo suspensions that mimic mouth feel of drug

suspensions.

SUMMARY OF THE INVENTION

There is now provided a pharmaceutical composition suitable for oral administration, the composition comprising an aqueous medium having suspended therein a solid substance of low water solubility in particulate form, and further comprising a suspending agent and at least one pharmaceutically acceptable water-soluble or swellable nonsurfactant polymer, the total amount of all such polymers present being ineffective to (a) increase viscosity of the composition to a degree that significantly impairs pourability, or (b) significantly increase rate of sedimentation or phase separation, of the composition.

In particular, there is provided a pharmaceutical composition suitable for oral administration, the composition comprising an aqueous medium having suspended therein a solid substance of low water solubility in particulate form, and further comprising a suspending agent and at least one pharmaceutically acceptable water-soluble or swellable nonsurfactant polymer, the total amount of all such polymers present being less than 1%, preferably not greater than about 0.5%, by weight of the composition.

In one embodiment the solid substance in suspension is a drug substance in a therapeutically or prophylactically useful amount.

In another embodiment the solid substance in suspension is a particulate excipient and the composition is useful as a placebo suspension.

It has surprisingly been found that amounts of a water-soluble or swellable nonsurfactant polymer less than 1%, preferably not greater than about 0.5%, by weight, which are too low to increase viscosity of the suspension to a degree that significantly impairs pourability, nonetheless can significantly enhance mouth feel of the suspension. In previously described oral suspensions of drugs containing a water-soluble or swellable polymer, the amount of such polymer is relatively high, typically at least 1% by weight of the suspension, and is effective to substantially increase viscosity of the suspension.

The amount of polymer herein is expressed as percentage of total weight of the composition and not to percentage of weight of solid particles, as in some of the art referenced above.

Advantages of compositions of the invention include, without limitation, improved mouth feel, in particular reduced grittiness of mouth feel, compared to suspensions lacking a polymer as provided herein, improved pourability compared to suspensions having a greater amount of polymer than specified herein, and less slimy mouth feel than suspensions having greater amount of polymer than specified herein. Placebo suspensions of the invention have advantages including enhanced similarity to drug suspensions.

There is also provided a process for preparing a pharmaceutical composition of the invention, comprising a step of dispersing a solid particulate substance of low water solubility in an aqueous liquid to form a dispersion, a step of adding at least one water-soluble or swellable nonsurfactant polymer to the aqueous liquid, and a step of adding a suspending agent to the dispersion with mixing, to form a suspension, wherein the suspending agent is added after addition of the polymer. It has been found that this order of addition of the polymer and suspending agent is important to providing a suspension having acceptable viscosity, sedimentation rate and physical stability. The total amount of such polymer added is ineffective to (a) increase viscosity of the composition to a degree that significantly impairs pourability, or (b) significantly increase rate of sedimentation or phase separation, of the composition. Alternatively, the total amount of such polymer added is not more than about 0.5% by weight of the composition.

Also provided is a method of diagnosis, treatment or prevention of a disease or other adverse health condition in a subject, the method comprising orally administering a drug-containing suspension composition of the invention to the subject.

Also provided is a method of conducting a clinical trial of a suspension formulation of a drug, the method comprising use as a comparator of a placebo suspension of the invention.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

Fig. 1 is a graph showing results of a study described in Example 4 to determine effect of increasing levels of particulates on the concentration of unbound povidone in a placebo suspension.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Novel pharmaceutical drug-containing compositions of the invention comprise one or more orally deliverable dose units. The term "orally deliverable" herein means suitable for oral administration. Absorption of a drug contained in a composition of the invention can occur in any part or parts of the gastrointestinal tract including the mouth, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum and colon. The term "dose unit" herein means a portion of a pharmaceutical composition that contains an amount of a drug suitable for a single oral administration to provide a therapeutic, prophylactic or diagnostic effect. The term "dose unit" herein does not carry an implication that individual dose units are necessarily discrete. Thus a suspension composition of the invention can be packaged in a single multi-dose container or in multiple single-dose containers. Typically one dose unit, or a small plurality (up to about 4) of dose units, provides a sufficient amount of the drug to result in the desired effect.

A drug-containing suspension of the invention comprises one or more drugs of low water solubility, whereof at least one is present in a particulate form. Although it is preferred that a substantial fraction of the drug is present in particulate form, another fraction of the drug can optionally be present in solution in the aqueous carrier liquid. Preferably at least about 50%, more preferably at least about 90%, e.g., at least about 98%, of the drug is present in particulate form.

"Particulate form" herein is defined as not being molecularly dissolved in a solvent, solubilized by means of a solubilizing agent or emulsified by means of an emulsifying agent, but instead being present as solid particles. Preferably the solid particles have a particle size of about 0.1 μm to about 1 mm, more preferably about 0.5 μm to about 500 μm , for example about 1 μm to about 50 μm . The term "particle size" herein refers to volume median diameter, as measured by any suitable technique, preferably using a laser diffraction instrument (e.g., Sympatec Helos). It should be noted that for particles having an irregular shape, such as acicular particles, the volume median diameter as measured by laser diffraction will be significantly smaller than the average of the longest dimension of the particle population.

Each dose unit or small plurality of dose units in a drug-containing composition of the invention comprises, in a therapeutically, prophylactically and/or diagnostically effective total amount, a drug of low water solubility. A drug or excipient of "low

14

water solubility" herein refers to a compound having solubility in water, measured at 37°C, not greater than about 10 mg/ml, and preferably not greater than about 1 mg/ml.

It is contemplated that compositions of the invention are especially advantageous for drugs or excipients having solubility in water, measured at 37°C, not greater than

5 about 0.1 mg/ml.

Solubility in water for many pharmaceutically useful compounds can be readily determined from standard pharmaceutical reference books, for example The Merck Index, 11th ed., 1989 (published by Merck & Co., Inc., Rahway, NJ); the United States Pharmacopoeia, 24th ed. (USP 24), 2000; The Extra Pharmacopoeia, 29th ed., 10 1989 (published by Pharmaceutical Press, London); and the Physicians Desk Reference (PDR), 2001 ed. (published by Medical Economics Co., Montvale, NJ).

For example, individual compounds of low solubility as defined herein include compounds categorized as "slightly soluble", "very slightly soluble", "practically insoluble" and "insoluble" in USP 24, pp. 2254-2298; and compounds categorized as 15 requiring 100 ml or more of water to dissolve 1 g of the drug, as listed in USP 24, pp. 2299-2304.

Illustratively, suitable drugs of low water solubility include, without limitation, drugs from the following classes: abortifacients, ACE inhibitors, α - and β -adrenergic agonists, α - and β -adrenergic blockers, adrenocortical suppressants, 20 adrenocorticotrophic hormones, alcohol deterrents, aldose reductase inhibitors, aldosterone antagonists, anabolics, analgesics (including narcotic and non-narcotic analgesics), androgens, angiotensin II receptor antagonists, anorexics, antacids, anthelmintics, antiacne agents, antiallergics, antialopecia agents, antiamebias, antiandrogens, antianginal agents, antiarrhythmics, antiarteriosclerotics, 25 antiarthritic/antirheumatic agents (including selective COX-2 inhibitors), antiasthmatics, antibacterials, antibacterial adjuncts, anticholinergics, anticoagulants, anticonvulsants, antidepressants, antidiabetics, antidiarrheal agents, antidiuretics, antidotes to poison, antidyskinetics, antieczemata, antiemetics, antiestrogens, antifibrotics, antiflatulents, antifungals, antiglaucoma agents, antigonadotropins, 30 antigout agents, antihistaminics, antihyperactives, antihyperlipoproteinemics, antihyperphosphatemics, antihypertensives, antihyperthyroid agents, antihypotensives, antihypothyroid agents, anti-inflammatories, antimalarials, antimanics,

antimethemoglobinemics, antimigraine agents, antimuscarinics, antimycobacterials,
 antineoplastic agents and adjuncts, antineutropenics, antiosteoporotics, antipagetics,
 antiparkinsonian agents, antipheochromocytoma agents, antipneumocystis agents,
 antiprostatic hypertrophy agents, antiprotozoals, antipruritics, antipsoriatics,
 5 antipsychotics, antipyretics, antirickettsials, antiseborrheics, antiseptics/disinfectants,
 antispasmodics, antisyphilitics, antithrombocythermics, antithrombotics, antitussives,
 antiulceratives, antiurolithics, antivenins, antiviral agents, anxiolytics, aromatase
 inhibitors, astringents, benzodiazepine antagonists, bone resorption inhibitors,
 bradycardic agents, bradykinin antagonists, bronchodilators, calcium channel blockers,
 10 calcium regulators, carbonic anhydrase inhibitors, cardiotonics, CCK antagonists,
 chelating agents, cholelitholytic agents, choleretics, cholinergics, cholinesterase
 inhibitors, cholinesterase reactivators, CNS stimulants, contraceptives, debriding
 agents, decongestants, depigmentors, dermatitis herpetiformis suppressants, digestive
 aids, diuretics, dopamine receptor agonists, dopamine receptor antagonists,
 15 ectoparasiticides, emetics, enkephalinase inhibitors, enzymes, enzyme cofactors,
 estrogens, expectorants, fibrinogen receptor antagonists, fluoride supplements, gastric
 and pancreatic secretion stimulants, gastric cytoprotectants, gastric proton pump
 inhibitors, gastric secretion inhibitors, gastroprokinetics, glucocorticoids,
 α -glucosidase inhibitors, gonad-stimulating principles, growth hormone inhibitors,
 20 growth hormone releasing factors, growth stimulants, hematinics, hematopoietics,
 hemolytics, hemostatics, heparin antagonists, hepatic enzyme inducers,
 hepatoprotectants, histamine H₂ receptor antagonists, HIV protease inhibitors, HMG
 CoA reductase inhibitors, immunomodulators, immunosuppressants, insulin sensitizers,
 ion exchange resins, keratolytics, lactation stimulating hormones, laxatives/cathartics,
 25 leukotriene antagonists, LH-RH agonists, lipotropics, 5-lipoxygenase inhibitors, lupus
 erythematosus suppressants, matrix metalloproteinase inhibitors, mineralocorticoids,
 miotics, monoamine oxidase inhibitors, mucolytics, muscle relaxants, mydriatics,
 narcotic antagonists, neuroprotectives, nootropics, ovarian hormones, oxytocics,
 pepsin inhibitors, pigmentation agents, plasma volume expanders, potassium channel
 30 activators/openers, progestogens, prolactin inhibitors, prostaglandins, protease
 inhibitors, radio-pharmaceuticals, 5 α -reductase inhibitors, respiratory stimulants,
 reverse transcriptase inhibitors, sedatives/hypnotics, serenics, serotonin noradrenaline

(5)

reuptake inhibitors, serotonin receptor agonists, serotonin receptor antagonists, serotonin uptake inhibitors, somatostatin analogs, thrombolytics, thromboxane A₂ receptor antagonists, thyroid hormones, thyrotropic hormones, tocolytics, topoisomerase I and II inhibitors, uricosurics, vasomodulators including vasodilators and vasoconstrictors, vasoprotectants, xanthine oxidase inhibitors, and combinations thereof.

Non-limiting illustrative examples of suitable drugs of low water solubility include acetohexamide, acetylsalicylic acid, alclofenac, allopurinol, atropine, benzthiazide, carprofen, celecoxib, chlordiazepoxide, chlorpromazine, clonidine, codeine, codeine phosphate, codeine sulfate, deracoxib, diacerein, diclofenac, diltiazem, eplerenone, estradiol, etodolac, etoposide, etoricoxib, fenbufen, fenclofenac, fenpropfen, fentiazac, flurbiprofen, griseofulvin, haloperidol, ibuprofen, indomethacin, indoprofen, ketoprofen, lorazepam, medroxyprogesterone acetate, megestrol, methoxsalen, methylprednisone, morphine, morphine sulfate, naproxen, nicergoline, mifedipine, niflumic, oxaprozin, oxazepam, oxyphenbutazone, paclitaxel, phenindione, phenobarbital, piroxicam, piroprofen, prednisolone, prednisone, procaine, progesterone, pyrimethamine, rofecoxib, sulfadiazine, sulfamerazine, sulfisoxazole, sulindac, suprofen, temazepam, tiaprofenic acid, tilonisoole, tolmetic, valdecoxib, *etc.*

The amount of drug incorporated in a drug-containing composition of the invention can be selected according to known principles of pharmacy. A therapeutically and/or prophylactically effective amount of drug is specifically contemplated, *i.e.*, an amount of drug that is sufficient to elicit in a subject the required or desired therapeutic and/or prophylactic response when orally administered to the subject.

In a placebo suspension of the invention, the particulate substance of low water solubility is not a drug but an excipient. The particulate excipient of low water solubility can be inorganic or organic. Examples of suitable inorganic excipients of low water solubility include without limitation talc, silicon dioxide, titanium dioxide and zinc oxide. Examples of suitable organic excipients of low water solubility include without limitation stearic acid and microcrystalline cellulose.

A "water-soluble or swellable" polymer herein is a polymer that dissolves and/or swells in water. Examples of pharmaceutically acceptable water-soluble or

swellable polymers include, without limitation, carbomer, carrageenan, gelatin, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), methylcellulose, povidone, polyethylene glycol (PEG) and sodium carboxymethylcellulose. Preferred polymers are gelatin, HPMC, povidone and PEG.

5 An especially preferred polymer is povidone.

Povidone is also known as 1-ethenyl-2-pyrrolidimone homopolymer, 1-vinyl-2-pyrrolidimone polymer, poly[1-(2-oxo-1-pyrrolidiny)ethylene], polyvidone, polyvinylpyrrolidone or PVP. It exists in different grades with varying molecular weight. The different grades are usually characterized by their K-value, which is

10 calculated from the Fikentscher equation:

$$\log z = c \left(\frac{75k^2}{1+1.5kc} \right) + k$$

where z is the relative viscosity of an aqueous solution with concentration c in % w/v of the polymer and k is the K-value $\times 10^{-3}$.

Preferably, the K-value of povidone useful in compositions of the invention is
15 about 10 to about 120, more preferably about 30 to about 100, for example about 90. Average molecular weight of povidone useful in compositions of the invention is preferably about 2000 to about 3,000,000, more preferably about 400,000 to about 2,000,000, for example about 1,000,000.

PEG is also known as macrogol or polyoxyethylene glycol. Preferably, average
20 molecular weight of PEG useful in compositions of the invention is about 190 to about 10,000.

A "nonsurfactant" polymer herein is a polymer such as those mentioned above that does not have significant surfactant properties and does not have strongly hydrophobic moieties. Where a surfactant polymer such as poloxamer (polyethylene-
25 propylene glycol copolymer) is used in place of a nonsurfactant polymer in a composition of the invention, it is found that unacceptably high viscosity and/or phase separation can occur.

A particular advantage of a composition of the invention is that viscosity is low and substantially unaffected by the presence of the water-soluble or swellable
30 nonsurfactant polymer. This makes the composition easier to dispense with accuracy and renders to the composition a palatable, non-slimy mouth feel. The lower viscosity

is also an advantage during manufacturing of the composition, especially during mixing and filling into containers. Preferably the viscosity of the composition is less than about 5 Pa s (pascal second), more preferably less than about 2 Pa s, and most preferably less than about 1 Pa s, for example about 0.05 to about 1 Pa s. Viscosity
5 herein refers to viscosity as measured by a rotation viscometer at low shear rate, e.g., a Haake CV100 at $\dot{\gamma} = 2 \text{ s}^{-1}$ and 25°C.

It is believed, without being bound by theory, that an explanation for the enhanced mouth feel exhibited by compositions of the invention without substantial increase in viscosity is that the polymer is attracted to surfaces of the suspended drug
10 or excipient particles, and can become adsorbed to these surfaces. Hence, it is believed that the particle surfaces are modified by the polymer to a degree effective to alter organoleptic properties of the suspension affected by direct contact between the suspended particles and oral mucosa, while the concentration of the polymer in the bulk of the aqueous carrier is low enough not to substantially increase viscosity of the
15 suspension.

Adsorption of a polymer to suspended particles can be measured by several methods known to those skilled in the art. A presently preferred method to verify polymer adsorption to particles involves measuring free concentration of polymer, i.e., concentration of unadsorbed polymer, in the liquid carrier of a suspension following
20 removal of suspended particles, for example by centrifugation and/or filtration, and comparing this free concentration with that of a corresponding polymer solution that has not been exposed to suspended particles. Adsorption of a polymer on suspended solid particles depends on the physical and chemical properties of the polymer and the solid including the structure and molecular weight of the polymer, the specific surface
25 area of the solid particles, and affinity between polymer and particle surface, as well as the relative amounts of polymer and solid particles.

In one embodiment of the invention, the total amount of water-soluble or swellable nonsurfactant polymer is ineffective in at least one of the following respects:
(a) to increase viscosity of the composition to a degree that significantly impairs
30 pourability of the composition, and (b) to significantly increase rate of sedimentation or phase separation of the composition. Preferably the total amount of such polymer is ineffective in both these respects. In this context the term "increase" is to be

understood to relate to a comparison of the composition of the invention with an otherwise similar composition lacking only the water-soluble or swellable nonsurfactant polymer, and prepared by a procedure similar in all respects except for addition of such polymer.

5 A significant impairment of pourability typically results when viscosity is increased more than about threefold and/or is increased to greater than about 5 Pa s. Preferably viscosity is not substantially increased, or is increased to not greater than about 2 Pa s. Most preferably viscosity is not substantially increased, or is increased to not greater than about 1 Pa s.

10 A significant increase in rate of sedimentation or phase separation herein is one that is readily observable within about 6 hours when the composition is allowed to stand without stirring or other agitation.

 Typically a total amount of water-soluble or swellable nonsurfactant polymer ineffective to increase viscosity of the composition to a degree that significantly
15 impairs pourability of the composition, or to significantly increase rate of sedimentation or phase separation of the composition, is an amount less than 1% by weight of the composition, for example an amount not greater than about 0.75% by weight of the composition.

 In another embodiment, the total amount of such polymer is not greater than
20 about 0.5% by weight of the composition. A minimum total amount of such polymer providing advantages according to the invention is about 0.01% by weight of the composition.

 It has surprisingly been found that in some instances a total amount of such polymer of about 0.01% to about 0.2%, for example about 0.01% to about 0.1%, by
25 weight of the composition significantly improves mouth feel in accordance with the invention.

 A composition of the invention further comprises one or more suspending agents. Preferably an inorganic suspending agent, for example bentonite or magnesium aluminum silicate, is present, but organic suspending agents such as microcrystalline
30 cellulose or xanthan gum can be used. A particularly preferred suspending agent is magnesium aluminum silicate.

 Organoleptic properties of a composition of the invention can, if desired, be

17

further enhanced by methods known in the art. In a drug-containing composition wherein the drug is one that does not have an unpleasant taste, e.g., because of extremely low solubility, the water-soluble or swellable nonsurfactant polymer alone can be sufficient to provide an organoleptically acceptable suspension.

5 In other cases, however, it can be desirable to further enhance organoleptic acceptability of a composition of the invention by addition of one or more sweetening and/or flavoring agents.

A "sweetening agent" herein is a substance that enhances sweetness of a composition, and includes soluble carbohydrates such as saccharose, glucose, fructose, mannitol and xylitol, and artificial sweeteners such as aspartame, neotame, acesulfame, cyclamic acid, saccharin and salts thereof.

A "flavoring agent" herein is a substance capable of enhancing taste or aroma of a composition. Suitable natural or synthetic flavoring agents can be selected from standard reference books, for example Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995). Non-limiting examples of suitable natural flavors, some of which can readily be simulated with synthetic agents or combinations thereof, include almond, anise, apple, apricot, bergamot, blackberry, blackcurrant, blueberry, cacao, caramel, cherry, cinnamon, clove, coffee, coriander, cranberry, cumin, dill, eucalyptus, fennel, fig, ginger, grape, grapefruit, guava, hop, lemon, licorice, lime, malt, mandarin, molasses, nutmeg, orange, peach, pear, peppermint, pineapple, raspberry, rose, spearmint, strawberry, tangerine, tea, vanilla, wintergreen, etc. Presently preferred flavoring agents include peppermint, vanilla, orange, grape, blackcurrant and pineapple. Also useful, especially in pediatric suspensions, is tutti-frutti or bubblegum flavor, a compounded flavoring agent based on fruit flavors.

25 Optionally, one or more taste modulators can also be present in a composition of the invention. Taste modulators are agents that affect a subject's perception of taste and include anesthetic agents.

Optionally, the solid particles can be taste-masked by mixing or coating the particles with one or more suitable taste-masking excipients as will be understood by a person skilled in the art of taste-masking.

30 If desired or necessary, one or more antimicrobial agents can be included in the composition. If the suspension is packed in a multidose container it is preferred that at

least one pharmaceutically acceptable antimicrobial agent be present. Non-limiting illustrative examples of antimicrobial agents are benzalkonium chloride, benzoic acid and salts thereof (e.g., sodium benzoate), benzyl alcohol, butylparaben, cetrimide, chlorobutanol, editic acid, ethylparaben, glycerol, isopropyl alcohol, methylparaben, propylene glycol, propylparaben, sodium propionate and sorbic acid and salts thereof (e.g., potassium sorbate).

Preferred antimicrobial agents are methylparaben and sodium benzoate, for example in an amount of about 0.2% individually, or in a combination of about 0.2% in total, by weight of the composition.

Optionally, additional excipients can be added to improve other characteristics of the composition. Non-limiting examples of such additional excipients include, without limitation, surfactants, antioxidants, colorants and clays.

Although, as explained above, the advantages of the invention are especially great for a flocculated suspension, in one embodiment the composition of the invention is formulated as a substantially deflocculated and substantially physically stable suspension. This has the advantage of not needing any shaking or other agitation in order to redisperse drug particles prior to administration, although moderate shaking may still be recommended in order to make the suspension easier to pour if the suspension is thixotropic or shear-thinning.

Typically, given a flocculated suspension and a deflocculated suspension having the same drug particle size distribution, drug particle shape, drug particle density and carrier viscosity, drug particles in the deflocculated suspension sediment more slowly than those in the flocculated suspension. Additionally, when placed in a suspension carrier of low viscosity, for example an unstructured vehicle, deflocculated drug particles generally settle to form a tightly packed layer of sediment that is not readily dispersed upon moderate shaking. In contrast, flocculated particles generally settle to form a fluffy, loose layer of sediment that can be redispersed with moderate shaking.

An "unstructured vehicle" herein is a liquid vehicle that does not contain viscosity-imparting suspending agents in amounts that substantially reduce rate of sedimentation of dispersed particles.

The term "substantially physically stable" as used to describe a suspension herein means that (a) drug particles remain suspended in the suspension carrier such

76

that dose uniformity is obtainable, as determined for example by volumetric means, during a stationary room temperature storage period of at least about 48 hours after the suspension is prepared, and/or (b) the suspension exhibits substantially uniform drug particle dispersion and substantially no phase separation during a stationary room temperature storage period of at least about 48 hours after preparation.

The term "dose uniformity" herein means that, with respect to two or more aliquots drawn volumetrically from the same suspension, either drawn simultaneously or at different time points and drawn from the same or different locations within the suspension, all aliquots contain substantially similar amounts (*i.e.*, varying by no more than about 15%) of suspended drug and substantially similar amounts of dissolved drug. An amount of drug in a given volume of suspension can be measured by any suitable method, for example by high performance liquid chromatography (HPLC).

Suspensions of the invention can be prepared by any suitable process, not limited to processes described herein.

An illustrative process comprises (a) a step of dispersing one or more solid particulate substances of low water solubility in an aqueous liquid with agitation as needed to form a dispersion, (b) a step of adding to the dispersion one or more water-soluble or swellable nonsurfactant polymers with mixing as needed, to provide an intermediate suspension, and (c) a step of adding a suspending agent to the intermediate suspension with agitation as needed to form a homogeneous suspension of the invention. Optionally, one or more additional excipients can be added at any point or points in the process.

Another illustrative process comprises (a) a step of dissolving one or more water-soluble or swellable nonsurfactant polymers in an aqueous liquid to form a polymer solution, (b) a step of dispersing one or more drugs in the solution with agitation as needed to form a dispersion, and (c) a step of adding a suspending agent to the dispersion with agitation as needed to form a homogeneous suspension of the invention. Optionally, one or more additional excipients can be added at any point or points in the process.

It is important that the water-soluble or swellable nonsurfactant polymer be added before addition of the suspending agent.

A drug-containing suspension of the invention can be orally administered for

diagnosis, treatment or prevention of any of a wide variety of diseases and adverse health conditions in a subject, depending on the drug present in the suspension. A "subject" herein to which the suspension can be administered includes a human subject of either sex and of any age, and also includes any nonhuman animal, particularly a warm-blooded animal, more particularly a domestic or companion animal, illustratively a cat, dog, cow or horse. In particular, a drug-containing suspension of the invention is therapeutically and/or prophylactically useful in diseases or health conditions that affect children or the elderly, and in diseases and health conditions that affect the subject's ability to swallow solid dosage forms such as tablets and capsules. The suspension is also particularly useful where it is desired or necessary to administer a drug in a large dose.

Where a suspension of the invention is to be used as a placebo, the drug can be replaced by a solid particulate excipient of low water solubility as illustrated herein. By appropriate selection of solid excipient and water-soluble or swellable nonsurfactant polymer and amounts thereof, a placebo suspension can be prepared that mimics organoleptic properties of a drug suspension, especially a flocculated drug suspension.

EXAMPLES

The following examples illustrate aspects of the present invention but are not to be construed as limitations. Placebo suspensions are prepared using particles of talc and/or silicon dioxide (silica) instead of drug particles. Talc and silicon dioxide particles can be substituted by drug particles as will be understood by a person skilled in the art to prepare drug-containing suspensions of the invention having therapeutic and/or prophylactic utility.

Example 1

A 7 kg batch of a suspension having the composition given in Table 1 was prepared.

79

Table 1. Composition of suspension of Example 1

Ingredients	Amount (% w/w)
sorbitol solution 70% USP	12.86
fumaric acid (antioxidant)	0.5
methylparaben NF (antimicrobial)	0.1
colloidal silicon dioxide NF	0.5
talc USP, No. 141	1
magnesium aluminum silicate NF, 11A	2
povidone K-90	0.1
sodium chloride USP	2
sucrose NF, granular	25
peppermint flavor	0.01
vanilla flavor, A	0.02
pineapple flavor, A	0.01
orange flavor, N&A	0.005
FD&C Yellow #6	0.0028
sodium hydroxide solution 40% w/v	to adjust pH to 2.9
deionized water	q.s. ad 100

The preparation procedure was as follows:

1. To a stainless steel kettle, 3700 g of deionized water was added and heated to 40°C.
- 5 2. Sorbitol solution was added to the water in the kettle and the resulting solution was stirred for 3 minutes using a Sargent air-driven stirrer and a stainless steel propeller paddle with a diameter of 5.1 cm.
3. Fumaric acid and methylparaben were added to this solution and the resulting mixture stirred for 15 minutes.
- 10 4. Silicon dioxide was added to this mixture and the resulting dispersion was stirred for 5 minutes.
5. Talc was added to this dispersion and the resulting dispersion was stirred for 5 minutes.
6. Povidone was added to this dispersion with stirring for 10 minutes to form an intermediate suspension.
- 15 7. The heating of the kettle was stopped.
8. Magnesium aluminum silicate was added to the intermediate suspension and the resulting suspension was stirred for 10 minutes.
9. Sodium chloride was added to this suspension and the resulting

- suspension was stirred for 2 minutes.
10. Sucrose was added to this suspension and the resulting suspension was stirred for 2 minutes.
11. Flavors and coloring agents were added to this suspension and the resulting suspension was stirred for 5 minutes.
12. The pH of the suspension was adjusted to 2.9 (± 0.5) with sodium hydroxide solution.
13. The suspension was weighed and deionized water was added to the suspension until the weight of the resulting suspension was 7.00 kg.
14. The suspension was transferred to a Koruma Mixer (DH-V 60/10, Germany).
15. The suspension was mixed for 5 minutes using Disho (homogenizer) at 5000 rpm and Scraper at speed 2 under vacuum (15 inches Hg).
16. The resulting finished suspension was then discharged.

15 **Example 2**

Suspensions having compositions as described in Table 2 were prepared, substantially as described in Example 1.

Table 2. Composition of suspensions of Example 2

Ingredient	Amount (% w/w)							
	Control	A1	A2	A3	B1	B2	C1	C2
sorbitol solution 70% USP	12.9	12.9	12.9	12.9	12.9	12.9	12.9	12.9
fumaric acid	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
methylparaben	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
sodium benzoate NF	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
colloidal silicon dioxide NF	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
talc USP, No 141	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
povidone K-90		0.1	0.5	0.1*				
polysorbate 80 (Tween 80)					0.1	0.5		
poloxamer (Pluronic F-127)							0.1	0.5
magnesium aluminum silicate	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
sodium chloride USP	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
sucrose NF, granular	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
deionized water	q.s. ad 100							

* In making this suspension, povidone was added after magnesium aluminum silicate.

20 The control suspension, which contains no povidone, was prepared for

20

comparative purposes. Two preparations of the control suspension were made, one with and one without homogenizing.

Viscosity of the above suspensions was measured using a Haake CV100 measuring system consisting of RC20 Rheocontroller, RV20 Rotovisco, LV100 air supply unit, Haake F3 water bath and a computer with Rotation Version 2.1 software. Sample size was 1 gram with a P45 Cup and PK30-4 spindle. Viscosity was determined at $\dot{\gamma} = 2 \text{ s}^{-1}$. Results are shown in Table 3.

Table 3. Viscosity of suspensions of Example 2

Suspension	Viscosity (Pa s)
Control, without homogenizing	0.098
Control, with homogenizing	0.290
A1	0.605
A2	0.097
A3	1.764
B1	1.360
B2	0.538
C1	2.917
C2	0.818

The viscosity of suspensions containing 0.1% or 0.5% povidone was low (about 0.1 to about 0.6 Pa s) except for suspension A3 where the povidone was added after the magnesium aluminum silicate. Replacement of povidone by polysorbate 80 or by poloxamer resulted in higher viscosity.

Suspensions A1, A3, B1 and C1 did not exhibit significantly greater phase separation or sedimentation than the control suspensions when allowed to stand in a test vial for 6 hours. However, of these suspensions, only suspension A1 had a viscosity of less than about 1 Pa s, as shown in Table 3 above. Suspension A2 exhibited slightly increased sedimentation than the control suspensions. Suspensions B2 and C2 exhibited severe and unacceptable phase separation.

The suspensions of Example 2 were submitted to a taste test. The control suspensions were reported to have an unpleasant sandy or powdery mouth feel. The mouth feel was significantly improved for suspensions A1 to A3 containing povidone.

It was concluded that of the suspensions tested, suspension A1 of the invention exhibited the most advantageous combination of improved mouth feel, low viscosity and resistance to phase separation and sedimentation. Suspension A2 of the invention

exhibited increased sedimentation but was otherwise acceptable.

Example 3

Suspensions having the composition listed in Table 4, with different amounts of methylparaben and/or sodium benzoate as antimicrobial agents, were prepared
5 substantially as described in Example 1.

Table 4. Composition of suspensions of Example 3

Ingredients	Amount (% w/w)
sorbitol solution 70% USP	12.86
fumaric acid	0.5
methylparaben and/or sodium benzoate	0.1 – 0.2 (see Table 5)
colloidal silicon dioxide NF	0.5
talc USP, No 141	1
magnesium aluminum silicate NF, 11A	2
povidone K-90	0.1
sodium chloride USP	2
sucrose NF, granular	25
sodium hydroxide solution, 40% w/v	to adjust pH to 2.9
deionized water	q.s. ad 100

These suspensions were subjected to antimicrobial effectiveness testing (AET) in accordance with USP 24, p. 1809. In addition to the species required by USP 24, namely *Staphylococcus aureus* (ATCC No. 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC
10 No. 9027), *Escherichia coli* (ATCC No. 8739), *Candida albicans* (ATCC No. 10231) and *Aspergillus niger* (ATCC No. 16404), the following supplemental isolates were used: *Pseudomonas* sp., *Pseudomonas cepacia*, *Corynebacterium* sp., *Zygosaccharomyces rouxii* and *Penicillium* sp. The AET results are shown in Table 5.

Table 5. AET results for suspensions of Example 3

Suspension	Methylparaben	Sodium benzoate	AET
Ex. 3-1	0.1	none	not effective
Ex. 3-2	0.2	none	effective
Ex. 3-3	none	0.2	effective
Ex. 3-4	0.1	0.1	effective

15 As shown in Table 5, presence of 0.2% by weight of methylparaben or sodium benzoate or a combination of 0.1% by weight of methylparaben and 0.1% by weight of sodium benzoate was sufficient to allow a suspension to pass the AET.

21

Example 4

Ten samples were prepared by adding 0.1%, 0.5%, 1%, 1.5% and 2% by weight of colloidal silicon dioxide or talc to 0.1% aqueous povidone K-90 solution. These samples were homogenized at 13,000 rpm for 5 minutes. The samples were then left for 48 hours. Aliquots of all samples were filtered through a 0.22 μ m filter. The amount of povidone in the filtrate was analyzed chromatographically. By comparing the area of the povidone peak for each sample with that for the initial aqueous povidone solution, the percentage of unbound povidone was obtained. Percentage of unbound povidone is plotted versus percentage of silicon dioxide or talc in Fig.1. The decrease in unbound povidone with increasing concentration of silicon dioxide and talc suggests that the povidone is adsorbed onto the surfaces of solid particles.

WHAT IS CLAIMED IS:

- 1: A pharmaceutical composition suitable for oral administration, the composition comprising an aqueous medium having suspended therein a solid substance of low water solubility in particulate form, and further comprising a suspending agent and at least one pharmaceutically acceptable water-soluble or swellable nonsurfactant polymer, the total amount of all such polymers present being less than 1% by weight of the composition.
2. The composition of Claim 1 wherein the total amount of all pharmaceutically acceptable water-soluble or swellable nonsurfactant polymers present is not greater than about 0.5% by weight of the composition.
3. The composition of Claim 1 wherein the solid substance of low water solubility is a drug in a therapeutically and/or prophylactically effective amount.
4. The composition of Claim 1 wherein the solid substance of low water solubility is an excipient and the composition is a placebo suspension.
5. The composition of Claim 4 wherein said excipient is selected from the group consisting of talc, silicon dioxide, titanium dioxide and zinc oxide.
6. The composition of Claim 1 having a viscosity at low shear rate of less than about 5 Pa s.
7. The composition of Claim 1 having a viscosity at low shear rate of less than about 1 Pa s.
8. The composition of Claim 1 that is a flocculated suspension.
9. The composition of Claim 1 wherein the at least one water-soluble or swellable nonsurfactant polymer is selected from the group consisting of carbomer, carrageenan, gelatin, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, HPMC, methylcellulose, povidone, polyethylene glycol and sodium carboxymethylcellulose.
10. The composition of Claim 1 wherein the at least one water-soluble or swellable nonsurfactant polymer is selected from the group consisting of gelatin, HPMC, povidone and polyethylene glycol.

22

11. The composition of Claim 1 wherein the at least one water-soluble or swellable nonsurfactant polymer is povidone.
12. The composition of Claim 11 wherein the povidone has a K-value of about 10 to about 120.
- 5 13. The composition of Claim 11 wherein the povidone has a K-value of about 30 to about 100.
14. The composition of Claim 1 further comprising one or more sweetening and/or flavoring agents.
15. The composition of Claim 1 further comprising one or more antimicrobials.
- 10 16. A process for preparing a pharmaceutical composition, the process comprising a step of dispersing a solid particulate substance of low water solubility in an aqueous liquid to form a dispersion, a step of adding at least one water-soluble or swellable nonsurfactant polymer to the aqueous liquid, and a step of adding a suspending agent to the dispersion with mixing to form a suspension, wherein the
15 suspending agent is added after addition of the polymer, and wherein the total amount of such polymer added is less than 1% by weight of the composition.
17. The process of Claim 16 wherein the total amount of water-soluble or swellable nonsurfactant polymer added is not greater than about 0.5% by weight of the composition.
- 20 18. A method of diagnosis, treatment or prevention of a disease or other adverse health condition in a subject, the method comprising orally administering a composition of Claim 3 to the subject.
19. The method of Claim 18 wherein the subject is a human.
20. A method of conducting a clinical trial of a suspension formulation of a drug, the
25 method comprising use of a composition of Claim 4 as a comparator.

23

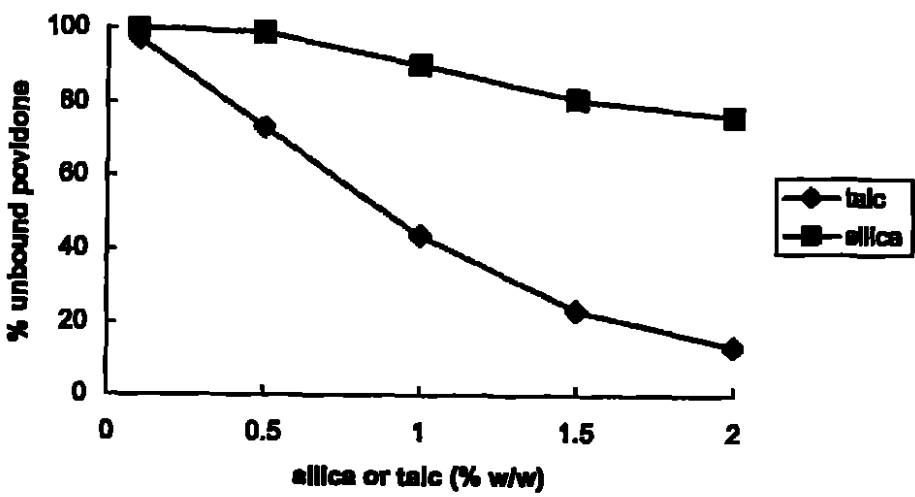


Fig. 1

SUSPENSIÓN FARMACÉUTICA PARA ADMINISTRACIÓN ORAL

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones en suspensión adecuadas para administración oral de sustancias incluyendo fármacos, otras
5 sustancias bioactivas y sólidos placebo. En particular, se refiere a formulaciones en suspensión de dichas sustancias que tienen baja solubilidad en agua.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las formas de dosificación más comunes utilizadas para la administración oral de fármacos son comprimidos y cápsulas. Sin embargo, para algunos fármacos, algunas indicaciones y algunas poblaciones de pacientes, los comprimidos y cápsulas son menos adecuados. Por ejemplo, la administración de grandes dosis de un fármaco en forma de comprimidos o
15 cápsulas es a menudo muy inconveniente. Tienen que administrarse un gran número de comprimidos o cápsulas, o los comprimidos o cápsulas individuales tienen que ser grandes, y por lo tanto difíciles de tragar. Esto puede dar como resultado un cumplimiento reducido por parte del paciente. Ciertos grupos de pacientes, por ejemplo niños pequeños y ancianos, tienen una particular
20 dificultad para tragar comprimidos o cápsulas enteros, incluso si son de tamaño moderado.

Por tanto, en algunos casos los fármacos se formulan en formas de dosificación líquidas para administración oral, por ejemplo en forma de soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Dichas formas de dosificación son
25 conocidas por permitir una facilidad de administración y por aumentar el

cumplimiento de pacientes que tienen dificultades para tragar formas de dosificación sólida. Aún otra ventaja adicional de las formas de dosificación líquida es que la medida de las dosificaciones es continuamente variable, proporcionando una infinita flexibilidad de dosis. Los beneficios de la facilidad de tragar y flexibilidad de dosis son particularmente ventajosos para bebés, niños y ancianos. Es una ventaja adicional que un fármaco formulado en una forma de dosificación líquida se absorbe a menudo más rápidamente después de administración oral que si se formula en comprimidos o cápsulas.

La formulación líquida de fármaco más simple es una solución del fármaco. Sin embargo, si la solubilidad del fármaco en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, especialmente agua, no es suficiente para posibilitar la formulación en forma de solución, puede ser una opción una suspensión de partículas del fármaco en dicho vehículo líquido. Una suspensión puede tener también ventajas frente a una solución, por ejemplo a la hora de proporcionar una mayor estabilidad química al fármaco o de superar un sabor desagradable.

A menudo se requiere una suspensión placebo para ensayos clínicos u otros, por ejemplo en un ensayo clínico de doble ciego de una formulación en suspensión de un fármaco. La ausencia de partículas de fármaco en un placebo puede cambiar significativamente la apariencia y la sensación bucal de la suspensión al compararlo con una suspensión que contiene el fármaco, reduciendo así la utilidad de la suspensión exenta de fármaco como placebo, puesto que un médico y/o un sujeto de ensayo es fácilmente capaz de distinguir el producto activo del placebo. Se requiere que una suspensión placebo sea tan idéntica como sea posible a la suspensión de fármaco en

aparición, olor, sabor, sensación bucal, viscosidad y velocidad de sedimentación.

A menudo se añaden excipientes a una suspensión oral de partículas de fármaco para hacerla más apetecible. Son ejemplos de dichos excipientes azúcares, edulcorantes artificiales y agentes aromatizantes. En algunos casos, las partículas de fármaco se recubren para enmascarar un sabor desagradable. Aunque el sabor de una suspensión puede mejorarse significativamente por dichos medios, a menudo permanece una sensación bucal arenosa causada por las partículas de fármaco.

Reducir el tamaño de partícula del fármaco y aumentar la viscosidad de la suspensión son enfoques conocidos para reducir dicha sensación bucal arenosa. Sin embargo, hay desventajas asociadas a ambos enfoques. La reducción del tamaño de partícula es un proceso costoso que requiere mucha energía. Una alta viscosidad hace a la suspensión difícil de verter, crea problemas en la medición de dosificaciones exactas y, aunque supera la arenosidad, puede producir una sensación viscosa desagradable en la boca. Otros enfoques para mejorar la sensación bucal son hacer la forma de partícula más regular o reducir la rugosidad superficial de las partículas de fármaco. Sin embargo, estas características son a menudo difíciles de controlar.

Las suspensiones para administración oral pueden ser floculadas o desfloculadas. El término "floculado" designa en la presente memoria partículas de fármaco y/o excipiente sólido suspendidas que tienden a coagular y/o aglomerarse conjuntamente y se asientan formando agregados de poca consistencia o flóculos. Una "suspensión floculada" es en la presente memoria una suspensión en la que al menos una porción de todas las partículas sólidas

son partículas floculadas. La expresión "sustancialmente desfloculado" designa en la presente memoria partículas de fármaco y/o excipiente sólido suspendidas que no coagulan y/o se aglomeran conjuntamente formando flóculos. Una "suspensión desfloculada" en la presente memoria es una
5 suspensión en la que sustancialmente ninguna partícula sólida está visiblemente floculada.

La sensación bucal de arenosidad es típicamente un problema mayor con suspensiones floculadas. Cuando las partículas floculadas son partículas de fármaco, la preparación de una suspensión placebo puede dar como
10 resultado un líquido que tiene una sensación bucal muy diferente de la suspensión de fármaco. En esta situación, un médico y/o sujeto de ensayo es fácilmente capaz de distinguir el producto activo del placebo, reduciendo o destruyendo el valor de un ensayo clínico que utiliza dicha suspensión placebo.

La patente de EE.UU. nº. 5.147.655 de Ibsen, incorporada a la presente
15 memoria como referencia, da a conocer partículas de combinación que contienen una sustancia activa con uno o más agentes gelificantes o de hinchamiento. Estas partículas están adaptadas para dispersarse en un vehículo acuoso, concretamente reconstituirse, sustancialmente inmediatamente antes de la administración. Los agentes de hinchamiento o
20 gelificantes se dice que son capaces de formar un medio viscoso alrededor de las partículas en el vehículo acuoso, enmascarando así la sensación bucal arenosa y evitando la adherencia a la mucosa oral.

Este enfoque no siempre funciona para una suspensión floculada, porque dichos agentes gelificantes o de hinchamiento pueden cambiar
25 significativamente la viscosidad de la suspensión y las propiedades

superficiales de las partículas, afectando así a la agregación y sedimentación, que pueden ser un problema especialmente en el desarrollo de una suspensión placebo. La adición de agentes gelificantes o de hinchamiento como se propone en la patente de EE.UU. anteriormente referida nº 5.147.655 tiende
5 también a aumentar la dificultad para verter y/o medir la suspensión, por ejemplo como resultado de un aumento de la viscosidad.

La patente de EE.UU. nº 3.326.755 de Sheth, incorporada a la presente memoria como referencia, muestra el uso de ácido algínico o alginatos para reducir la arenosidad de composiciones antiácidas líquidas.

10 Se dan a conocer suspensiones para administración oral de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en forma de nanopartículas, y que comprenden modificadores de superficie tales como polímeros en una cantidad de 0,1% a 90% en peso de partículas secas, en las patentes citadas a continuación, todas incorporadas a la presente memoria como referencia.

15 Patente de EE.UU. nº 5.552.160 de Liversidge *et al.*

Patente de EE.UU. nº 5.591.456 de Franson & Snyder.

Patente de EE.UU. nº 5.718.919 de Ruddy & Roberts.

Continúa la necesidad en la técnica de suspensiones de fármaco de administración oral, más particularmente suspensiones de fármaco floculados,
20 que tengan una sensación bucal mejorada aún reteniendo una baja viscosidad para evitar dificultades al verter y/o una sensación bucal viscosa. Continúa también la necesidad en la técnica de suspensiones placebo que imiten las propiedades organolépticas de las suspensiones de fármaco, en particular suspensiones placebo que imiten la sensación bucal de suspensiones de
25 fármaco.

29

SUMARIO DE LA INVENCION

Se proporciona ahora una composición farmacéutica adecuada para administración oral, comprendiendo la composición un medio acuoso que tiene suspendida en el mismo una sustancia sólida de baja solubilidad en agua en forma de partícula, y que comprende además un agente de suspensión y al menos un polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua farmacéuticamente aceptable, siendo ineficaz la cantidad total de todos dichos polímeros para (a) aumentar la viscosidad de la composición hasta un grado que altere significativamente la fluidibilidad o (b) aumentar significativamente la velocidad de sedimentación o separación de fases de la composición.

En particular, se proporciona una composición farmacéutica adecuada para administración oral, comprendiendo la composición un medio acuoso que tiene suspendida en el mismo una sustancia sólida de baja solubilidad en agua en forma de partícula, y que comprende además un agente de suspensión y al menos un polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua farmacéuticamente aceptable, siendo la cantidad total de todos dichos polímeros presentes menor de un 1%, preferiblemente no mayor de aproximadamente un 0,5% en peso de la composición.

En una realización, la sustancia sólida en suspensión es una sustancia fármaco en una cantidad terapéutica o profilácticamente útil.

En otra realización, la sustancia sólida en suspensión es un excipiente particulado y la composición es útil como suspensión placebo.

Se ha encontrado sorprendentemente que cantidades de un polímero no

tensioactivo soluble o hinchable en agua menores de un 1%, preferiblemente no mayores de aproximadamente un 0,5% en peso, que son demasiado bajas para aumentar la viscosidad de la suspensión en un grado que altere significativamente la fluidibilidad, pueden potenciar significativamente sin embargo la sensación bucal de la suspensión. En las suspensiones orales previamente descritas de fármacos que contienen un polímero soluble o hinchable con agua, la cantidad de dicho polímero es relativamente alta, típicamente al menos de un 1% en peso de la suspensión, y es eficaz para aumentar sustancialmente la viscosidad de la suspensión.

10 La cantidad de polímero en la presente memoria se expresa como el porcentaje de peso total de la composición y no como el porcentaje de peso de partículas sólidas, como en partes de la técnicas referidas anteriormente.

Las ventajas de las composiciones de la invención incluyen, sin limitación, una sensación bucal mejorada, en particular una sensación bucal de arenosidad reducida, en comparación con suspensiones que carecen de un polímero como se proporciona en la presente memoria, una fluidibilidad mejorada en comparación con suspensiones que tienen una cantidad mayor de polímero que la especificada en la presente memoria, y una sensación bucal menos viscosa que las suspensiones que tienen mayor cantidad de polímero que la especificada en la presente memoria. Las suspensiones placebo de la invención tienen ventajas que incluyen una similitud potenciada con las suspensiones de fármaco.

Se proporciona también un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de la invención, que comprende una etapa de dispersar una sustancia particulada sólida de baja solubilidad en agua en un

31

líquido acuoso para formar una dispersión, una etapa de añadir al menos un polímero no tensioactivo soluble o hinchable con agua al líquido acuoso, y una etapa de añadir un agente de suspensión a la dispersión con mezclado, para formar una suspensión, en el que el agente de suspensión se añade después de la adición del polímero. Se ha encontrado que este orden de adición del polímero y el agente de suspensión es importante para proporcionar una suspensión que tenga una viscosidad, velocidad de sedimentación y estabilidad física aceptables. La cantidad total de dicho polímero añadida es ineficaz para (a) aumentar la viscosidad de la composición en un grado que altere significativamente la fluidibilidad, o (b) aumentar significativamente la velocidad de sedimentación o separación de fases de la composición. Como alternativa, la cantidad total de dicho polímero añadido no es mayor de aproximadamente un 0,5% en peso de la composición.

Se proporciona también un procedimiento de diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad u otra afección adversa de la salud en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar por vía oral una composición en suspensión que contiene fármaco de la invención al sujeto.

Se proporciona también un procedimiento para realizar un ensayo clínico de una formulación en suspensión de un fármaco, comprendiendo el procedimiento el uso como comparativa de una suspensión placebo de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

La Fig. 1 es una gráfica que muestra los resultados de un estudio descrito en el ejemplo 4 para determinar el efecto de niveles crecientes de

32

particulados sobre la concentración de povidona no unida en una suspensión placebo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las nuevas composiciones farmacéuticas que contienen fármaco de la
5 invención comprenden una o más unidades de dosificación suministrables por
vía oral. La expresión "suministrable por vía oral" significa en la presente
memoria adecuado para administración oral. La absorción de un fármaco
contenido en una composición de la invención puede ocurrir en cualquier parte
o partes del tracto gastrointestinal, incluyendo boca, esófago, estómago,
10 duodeno, yeyuno, íleo y colon. La expresión "unidad de dosificación" significa
en la presente memoria una porción de una composición farmacéutica que
contiene una cantidad de un fármaco adecuada para que una única
administración oral proporcione un efecto terapéutico, profiláctico o de
diagnóstico. La expresión "unidad de dosificación" en la presente memoria no
15 conlleva la implicación de que las unidades de dosificación individuales sean
necesariamente discretas. Por tanto, una composición en suspensión de la
invención puede envasarse en un único envase multidosis o en múltiples
envases monodosis. Típicamente, una unidad de dosificación, o una pequeña
pluralidad (hasta aproximadamente 4) de unidades de dosificación
20 proporcionan una cantidad suficiente del fármaco para dar como resultado el
efecto deseado.

Una suspensión que contiene fármaco de la invención comprende uno o
más fármacos de baja solubilidad en agua, de los que al menos uno está
presente en forma particulada. Aunque se prefiere que una fracción sustancial
25 del fármaco esté presente en forma particulada, otra fracción del fármaco

33

puede estar opcionalmente presente en solución en el líquido vehículo acuoso. Preferiblemente, al menos aproximadamente un 50%, más preferiblemente al menos aproximadamente un 90%, por ejemplo al menos aproximadamente un 98% del fármaco está presente en forma particulada.

- 5 "Forma particulada" se define en la presente memoria por no estar molecularmente disuelto en un disolvente, solubilizado mediante un agente solubilizante o emulsionado mediante un agente emulsionante, sino por estar presente en forma de partículas sólidas. Preferiblemente, las partículas sólidas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente
- 10 1 mm, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 μm a aproximadamente 500 μm , por ejemplo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 50 μm . La expresión "tamaño de partícula" designa en la presente memoria el diámetro volumétrico mediano, medido mediante cualquier técnica adecuada, preferiblemente utilizando un instrumento de difracción láser (por ejemplo,
- 15 Sympatec Helos). Debe observarse que para partículas que tienen un tamaño irregular, tal como partículas aciculares, el diámetro volumétrico mediano medido mediante difracción láser será significativamente menor que la media de la dimensión más larga de la población de partículas.

- Cada unidad de dosificación o pequeña pluralidad de unidades de
- 20 dosificación en una composición que contiene fármaco de la invención comprende, en una cantidad total terapéutica, profilácticamente y/o de diagnóstico eficaz, un fármaco de baja solubilidad en agua. Un fármaco o excipiente de "baja solubilidad en agua" designa en la presente memoria un compuesto que tiene una solubilidad en agua, medida a 37°C, no mayor de
- 25 aproximadamente 10 mg/ml, y preferiblemente no mayor de aproximadamente

34

1 mg/ml. Se contempla que las composiciones de la invención son especialmente ventajosas para fármacos o excipientes que tienen una solubilidad en agua, medida a 37°C, no mayor de aproximadamente 0,1 mg/ml.

La solubilidad en agua para muchos compuestos farmacéuticamente
5 útiles puede determinarse fácilmente a partir de libros de referencia farmacéuticos estándar, por ejemplo The Merck Index, 11ª ed., 1989 (publicado por Merck & Co., Inc., Rahway, NJ); la United States Pharmacopoeia, 24ª ed. (USP 24), 2000; The Extra Pharmacopoeia, 29ª ed., 1989 (publicada por Pharmaceutical Press, Londres); y la Physicians Desk Reference (PDR), 2001
10 ed. (publicada por Medical Economics Co., Montvale, NJ).

Por ejemplo, los compuestos individuales de baja solubilidad como se definen en la presente memoria incluyen compuestos categorizados como "ligeramente solubles", "muy ligeramente solubles", "prácticamente insolubles" e "insolubles" en la USP 24, pág. 2254-2298; y compuestos categorizados en
15 que se requieren 100 ml o más de agua para disolver 1 g del fármaco, como se enumera en la USP 24, pág. 2299-2304.

Ilustrativamente, los fármacos adecuados de baja solubilidad en agua incluyen, sin limitación, fármacos de las siguientes clases: abortifacientes, inhibidores de ACE, agonistas α - y β -adrenérgicos, bloqueantes α - y β -
20 adrenérgicos, supresores adrenocorticales, hormonas adrenocorticotrópicas, disuasores de alcohol, inhibidores de aldosa reductasa, antagonistas de aldosterona, anabólicos, analgésicos (incluyendo analgésicos narcóticos y no narcóticos), andrógenos, antagonistas de receptor II de angiotensina, anorécticos, antiácidos, antihelmínticos, agentes antiacné, antialérgicos,
25 agentes antialopecia, antiamébicos, antiandrógenos, agentes antianginales,

35

antiarrítmicos, antiarterioscleróticos, agentes antiartríticos/antirreumáticos
(incluyendo inhibidores selectivos de COX-2), antiasmáticos, antibacterianos,
auxiliares antibacterianos, anticolinérgicos, anticoagulantes,
anticonvulsionantes, antidepresivos, antidiabéticos, agentes antidiarreicos,
5 antidiuréticos, antidotos de venenos, antidiscinéticos, antieccemáticos,
antieméticos, antiestrógenos, antifibróticos, antiflatulentos, antifúngicos,
agentes antiglaucoma, antigonadotropinas, agentes antigota, antihistamínicos,
antihiperactivos, antihiperlipoproteinérmicos, antihiperfosfatémicos,
antihipertensivos, agentes antihipertiroides, antihipotensivos, agentes
10 antihipotiroideos, antiinflamatorios, agentes antimalaria, antimaníacos,
antimetemoglobinémicos, agentes antimigraña, antimuscarínicos,
antimicobacterianos, agentes y auxiliares antineoplásicos, antineutropénicos,
antiosteoporóticos, antipagéticos, agentes antiparkinson, agentes
antifeocromocitoma, agentes antineumocistis, agentes antihipertrofia prostática,
15 antiprotozoarios, antiprurícticos, antipsoriásicos, antipsicóticos, antipiréticos,
antirickettsicos, antiseborreicos, antisépticos/desinfectantes, antiespasmódicos,
antisifilíticos, antitrombocitémicos, antitrombóticos, antitusivos, antiulcerosos,
antiurólíticos, antivenenos, agentes antivirales, ansiolíticos, inhibidores de
aromatasa, astringentes, antagonistas de benzodiazepina, inhibidores de la
20 resorción ósea, agentes bradicárdicos, antagonistas de bradiquinina,
broncodilatadores, bloqueantes de canal de calcio, reguladores de calcio,
inhibidores de anhidrasa carbónica, cardiotónicos, antagonistas de CCK,
agentes quelantes, agentes colelitolíticos, coleréticos, colinérgicos, inhibidores
de colinesterasa, reactivadores de colinesterasa, estimulantes del SNC,
25 anticonceptivos, agentes desbridantes, decongestivos, despigmentadores,

26

supresores de dermatitis herpetiforme, auxiliares digestivos, diuréticos, agonistas de receptor de dopamina, antagonistas de receptor de dopamina, ectoparasitícidas, eméticos, inhibidores de encefalinasa, enzimas, cofactores de enzimas, estrógenos, expectorantes, antagonistas de receptor de
5 fibrinógeno, suplementos de fluoruro, estimulantes de la secreción gástrica y pancreática, citoprotectores gástricos, inhibidores de la bomba de protón gástrica, inhibidores de la secreción gástrica, gastroprocinéticos, glucocorticoides, inhibidores de α -glucosidasa, principios estimulantes de gónadas, inhibidores de hormona del crecimiento, factores de liberación de
10 hormona del crecimiento, estimulantes del crecimiento, hematínicos, hematopoyéticos, hemolíticos, hemostáticos, antagonistas de heparina, inductores de enzima hepática, hepatoprotectores, antagonistas de receptor de histamina H_2 , inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inmunomoduladores, inmunosupresores, sensibilizadores a la
15 insulina, resinas de intercambio iónico, queratolíticos, hormonas estimulantes de la lactacia, laxantes/catárticos, antagonistas de leucotrieno, agonistas de LH-RH, lipotrópicos, inhibidores de 5-lipooxigenasa, supresores de lupus eritematoso, inhibidores de metaloproteinasa de matriz, mineralocorticoides, mióticos, inhibidores de monoamina oxidasa, mucolíticos, relajantes
20 musculares, midriáticos, antagonistas de narcóticos, neuroprotectores, nootrópicos, hormonas ováricas, oxitócicos, inhibidores de pepsina, agentes de pigmentación, expansores del volumen plasmático, activadores/abridores de canal de potasio, progestógenos, inhibidores de prolactina, prostaglandinas, inhibidores de proteasa, productos radiofarmacéuticos, inhibidores de 5 α -
25 reductasa, estimulantes respiratorios, inhibidores de la transcriptasa inversa,

sedantes/hipnóticos, serénicos, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, agonistas de receptor de serotonina, antagonistas de receptor de serotonina, inhibidores de la captación de serotonina, análogos de somatostatina, trombolíticos, antagonistas de receptor A₂ de tromboxano, 5 hormonas tiroideas, hormonas tirotrópicas, tocolíticos, inhibidores de topoisomerasa I y II, uricosúricos, vasomoduladores incluyendo vasodilatadores y vasoconstrictores, vasoprotectores, inhibidores de xantina oxidasa y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos ilustrativos no limitantes de fármacos adecuados de baja 10 solubilidad en agua incluyen acetohexamida, ácido acetilsalicílico, alclofenac, alopurinol, atropina, benzotiazida, carprofeno, celecoxib, clordiazepóxido, clorpromazina, clonidina, codeína, fosfato de codeína, sulfato de codeína, deracoxib, diacereína, diclofenac, diltiazem, eplerenona, estradiol, etodolac, etopósido, etoricoxib, fenbufen, fenclofenac, fenprofeno, fentiazac, 15 flurbiprofeno, griseofulvina, haloperidol, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, lorazepam, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, metoxsaleno, metilprednisona, morfina, sulfato de morfina, naproxeno, nicergolina, nifedipina, ácido niflúmico, oxaprozina, oxazepam, oxifenbutazona, paclitaxel, fenindiona, fenobarbital, piroxicam, pirprofeno, prednisolona, 20 prednisona, procaína, progesterona, pirimetamina, rofecoxib, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfisoxazol, sulindac, suprofeno, temazepam, ácido tiaprofénico, tilomisol, ácido tolmético, valdecoxib, etc.

La cantidad de fármaco incorporada a una composición que contiene fármaco de la invención puede seleccionarse según principios conocidos en 25 farmacia. Se contempla una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz

38

de un fármaco, concretamente una cantidad de fármaco que es suficiente para desencadenar en un sujeto la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida, o deseada cuando se administra por vía oral al sujeto.

En una suspensión placebo de la invención, la sustancia particulada de baja solubilidad en agua no es un fármaco sino un excipiente. El excipiente particulado de baja solubilidad en agua puede ser inorgánico u orgánico. Los ejemplos de excipientes inorgánicos adecuados de baja solubilidad en agua incluyen, sin limitación, talco, dióxido de silicio, dióxido de titanio y óxido de cinc. Los ejemplos de excipientes orgánicos adecuados de baja solubilidad en agua incluyen sin limitación ácido esteárico y celulosa microcristalina.

Un polímero "soluble o hinchable en agua" es en la presente memoria un polímero que se disuelve y/o hincha en agua. Los ejemplos de polímeros solubles o hinchables en agua farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, carbómero, carragenina, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, povidona, polietilenglicol (PEG) y carboximetilcelulosa de sodio. Son polímeros preferidos gelatina, HPMC, povidona y PEG. Es un polímero especialmente preferido la povidona.

La povidona es también conocida como homopolímero de 1-etnil-2-pirrolidinona, polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno], polividona, poli(vinilpirrolidona) o PVP. Existe en diferentes purezas de peso molecular variable. Las diferentes purezas se caracterizan habitualmente por su valor de K, que se calcula a partir de la ecuación de Fikentscher.

3a

$$\log z = c \left(\frac{75k^2}{1+1,5kc} \right) + k$$

en la que z es la viscosidad relativa de una solución acuosa de concentración c en % p/v del polímero y k es el valor de $K \times 10^{-3}$.

Preferiblemente, el valor de K de la povidona útil en composiciones de la
5 invención es de aproximadamente 10 a aproximadamente 120, más
preferiblemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 100, por ejemplo
de aproximadamente 90. El peso molecular medio de la povidona útil en
composiciones de la invención es preferiblemente de aproximadamente 2.000 a
aproximadamente 3.000.000, más preferiblemente de aproximadamente
10 400.000 a aproximadamente 2.000.000, por ejemplo de aproximadamente
1.000.000.

El PEG es también conocido como macrogol o polioxietilenglicol.
Preferiblemente, el peso molecular medio del PEG útil en composiciones de la
invención es de aproximadamente 190 a aproximadamente 10.000.

15 Un polímero "no tensioactivo" en la presente memoria es un polímero tal
como los citados anteriormente que no tiene propiedades tensioactivas
significativas y no tiene restos fuertemente hidrófobos. Cuando se utiliza un
polímero tensioactivo tal como un poloxámero (copolímero de polietilen-
propilen glicol) en lugar de un polímero no tensioactivo en una composición de
20 la invención, se encuentra que puede aparecer una viscosidad y/o separación
de fases inaceptablemente alta.

Es una ventaja particular de una composición de la invención que la
viscosidad es baja y no está sustancialmente afectada por la presencia del
polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua. Esto hace a la

H
40

composición más fácil de dispensar con exactitud y da a la composición una sensación bucal sabrosa no viscosa. La menor viscosidad es también una ventaja durante la fabricación de la composición, especialmente durante el mezclado y relleno en envases. Preferiblemente, la viscosidad de la
5 composición es menor de aproximadamente 5 Pa.s (pascal por segundo), más preferiblemente menor de aproximadamente 2 Pa.s, y lo más preferiblemente menor de aproximadamente 1 Pa.s, por ejemplo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 Pa.s. La viscosidad en la presente memoria designa la viscosidad medida por un viscosímetro de rotación a una baja velocidad de
10 cizallamiento, por ejemplo un equipo Haake CV100 a $\dot{\gamma} = 2 \text{ s}^{-1}$ y 25°C.

Se cree, sin estar limitado por teoría alguna, que es una explicación de la sensación bucal potenciada exhibida por las composiciones de la invención sin aumento sustancial de la viscosidad que el polímero es atraído a las superficies del fármaco suspendido o partículas de excipiente y puede
15 adsorberse a estas superficies. Por tanto, se cree que las superficies de las partículas se modifican por el polímero en un grado eficaz para alterar las propiedades organolépticas de la suspensión afectada por el contacto directo entre las partículas suspendidas y la mucosa oral, mientras que la concentración del polímero en el grueso del vehículo acuoso es
20 suficientemente baja para no aumentar sustancialmente la viscosidad de la suspensión.

La adsorción de un polímero a partículas suspendidas puede medirse mediante varios procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Un procedimiento preferido actualmente para verificar la adsorción de polímero a
25 partículas implica medir la concentración libre de polímero, concretamente la

211

concentración de polímero no adsorbido, en el vehículo líquido de una suspensión después de la retirada de las partículas suspendidas, por ejemplo mediante centrifugación y/o filtración, y comparación de esta concentración libre con la de la solución de polímero correspondiente que no se ha expuesto a partículas suspendidas. La adsorción de un polímero sobre partículas sólidas suspendidas depende de las propiedades físicas y químicas de polímero y del sólido, incluyendo la estructura y el peso molecular del polímero, el área superficial específica de las partículas sólidas y la afinidad entre polímero y superficie de partícula, así como las cantidades relativas de polímero y partículas sólidas.

En una realización de la invención, la cantidad total de polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua es ineficaz en al menos uno de los siguientes aspectos: (a) para aumentar la viscosidad de la composición en un grado que altere significativamente la fluidibilidad de la composición y (b) para aumentar significativamente la velocidad de sedimentación o separación de fases de la composición. Preferiblemente, la cantidad total de dicho polímero es ineficaz en ambos aspectos. En este contexto, el término "aumento" ha de entenderse que se refiere a una comparación de la composición de la invención con una composición por lo demás similar que carece sólo del polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua, y preparada mediante un procedimiento similar en todos los aspectos excepto por la adición de dicho polímero.

Se obtiene como resultado típicamente una alteración significativa de la fluidibilidad cuando la viscosidad se aumenta más de aproximadamente tres veces y/o aumenta a más de aproximadamente 5 Pa.s. Preferiblemente, la

42

viscosidad no aumenta sustancialmente, o aumenta a no más de aproximadamente 2 Pa.s. Lo más preferiblemente, la viscosidad no aumenta sustancialmente, o aumenta a no más de aproximadamente 1 Pa.s.

Un aumento significativo de la velocidad de sedimentación o separación de fases en la presente memoria es aquel que es fácilmente observable en aproximadamente 6 horas cuando la composición se deja reposar sin agitación mecánica ni de otro tipo.

Típicamente, la cantidad total de polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua ineficaz para aumentar la viscosidad de la composición en un grado que altere significativamente la fluidibilidad de la composición o que aumente significativamente la velocidad de sedimentación o separación de fases de la composición es una cantidad menor de aproximadamente un 1% en peso de la composición, por ejemplo una cantidad no mayor de aproximadamente un 0,75% en peso de la composición.

En otra realización, la cantidad total de dicho polímero no es mayor de aproximadamente un 0,5% en peso de la composición. La cantidad total mínima de dicho polímero que proporciona ventajas según la invención es de aproximadamente un 0,01% en peso de la composición.

Se ha encontrado sorprendentemente que en algunos casos una cantidad total de dicho polímero de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,2%, por ejemplo de aproximadamente un 0,01% a aproximadamente un 0,1% en peso de la composición, mejora significativamente la sensación bucal según la invención.

Una composición de la invención comprende adicionalmente uno o más agentes de suspensión. Preferiblemente, está presente un agente de

HB

suspensión inorgánico, por ejemplo bentonita o silicato de magnesio y aluminio, pero pueden utilizarse agentes de suspensión orgánicos tales como celulosa microcristalina o goma xantana. Un agente de suspensión particularmente preferido es el silicato de magnesio y aluminio.

5 Las propiedades organolépticas de una composición de la invención pueden potenciarse adicionalmente, si se desea, mediante procedimientos conocidos en la técnica. En una composición que contiene fármaco en la que el fármaco es uno que no tiene un sabor desagradable, por ejemplo debido a una solubilidad extremadamente baja, el polímero no tensioactivo soluble o
10 hinchable en agua solo puede ser suficiente para proporcionar una suspensión organolépticamente aceptable.

Sin embargo, en otros casos, puede ser deseable potenciar adicionalmente la aceptabilidad organoléptica de una composición de la invención mediante la adición de uno o más agentes edulcorantes y/o
15 aromatizantes.

Un "agente edulcorante" en la presente memoria es una sustancia que potencia el dulzor de una composición, e incluye carbohidratos solubles tales como sacarosa, glucosa, fructosa, manitol y xilitol, y edulcorantes artificiales tales como aspartamo, neotamo, acesulfamo, ácido ciclámico, sacarina y sales
20 de los mismos.

Un "agente aromatizante" en la presente memoria es una sustancia capaz de potenciar el sabor o aroma de una composición. Los agentes aromatizantes naturales o sintéticos adecuados pueden seleccionarse de libros de referencia estándar, por ejemplo Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients,
25 3ª edición (1995). Los ejemplos no limitantes de aromas naturales adecuados,

algunos de los cuales pueden simularse fácilmente con agentes sintéticos o combinaciones de los mismos, incluyen almendra, anís, manzana, albaricoque, bergamota, mora, grosella negra, arándano, cacao, caramelo, cereza, canela, clavo, café, coriandro, arándano, comino, eneldo, eucalipto, hinojo, higo, jengibre, uva, pomelo, guayaba, lúpulo, limón, zarzaparrilla, lima, malta, mandarina, melaza, nuez moscada, naranja, melocotón, pera, menta piperita, piña, frambuesa, rosa, hierbabuena, fresa, mandarina, té, vainilla, gaulteria, etc. Los agentes aromatizantes actualmente preferidos incluyen menta piperita, vainilla, naranja, uva, grosella negra y piña. Es también útil, especialmente en suspensiones pediátricas, el aroma de tutti-frutti o goma de mascar, un agente aromatizante compuesto basado en aromas de fruta.

Opcionalmente, pueden estar también presentes uno o más moduladores del sabor en la composición de la invención. Los moduladores del sabor son agentes que afectan la percepción por parte de un sujeto del sabor e incluyen agentes anestéticos.

Opcionalmente, en las partículas sólidas puede enmascararse el sabor mezclando o recubriendo las partículas con uno o más excipientes enmascaradores del sabor adecuados, como entenderá un experto en la técnica de enmascarar el sabor.

Si se desea o es necesario, pueden incluirse uno o más agentes antimicrobianos en la composición. Si la suspensión se empaqueta en un envase multidosis, se prefiere que al menos esté presente un agente antimicrobiano farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos ilustrativos no limitantes de agentes antimicrobianos cloruro de benzalconio, ácido benzoico y sales del mismo (por ejemplo benzoato de sodio), alcohol bencílico,

butilparabén, cetrimida, clorobutanol, ácido edfítico, etilparabén, glicerol, alcohol isopropílico, metilparabén, propilenglicol, propilparabén, propionato de sodio y ácido sórbico y sales del mismo (por ejemplo, sorbato de potasio).

Son agentes antimicrobianos preferidos metilparabén y benzoato de sodio, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente un 0,2% individualmente, o en una combinación de aproximadamente un 0,2% en total en peso de la combinación.

Opcionalmente, pueden añadirse excipientes adicionales para mejorar otras características de la composición. Los ejemplos no limitantes de dichos excipientes adicionales incluyen, sin limitación, tensioactivos, antioxidantes, colorantes y arcillas.

Aunque, como se explicó anteriormente, las ventajas de la invención son especialmente grandes para una suspensión floculada, en una realización la composición de la invención se formula en forma de una suspensión sustancialmente desfloculada y sustancialmente físicamente estable. Esto tiene la ventaja de no necesitar ninguna agitación mecánica ni de otro tipo para redispersar las partículas de fármaco antes de la administración, aunque puede ser recomendable una agitación mecánica moderada para hacer a la suspensión más fácil de verter si la suspensión es tixotrópica o fluidificable por cizallamiento.

Típicamente, dada una suspensión floculada y una suspensión desfloculada que tienen la misma distribución de tamaño de partícula de fármaco, tamaño de partícula de fármaco, densidad de partícula de fármaco y viscosidad de vehículo, las partículas de fármaco en la suspensión desfloculada sedimentan más lentamente que las de la suspensión floculada.

W6

Adicionalmente, cuando se disponen en un vehículo de suspensión de baja viscosidad, por ejemplo un vehículo no estructurado, las partículas de fármaco desfloculado se asientan formando generalmente una capa estrechamente compactada de sedimento que no se dispersa fácilmente tras una agitación mecánica moderada. En contraposición, las partículas floculadas se asientan generalmente para formar una capa esponjosa suelta de sedimento que puede redispersarse con agitación mecánica moderada.

Un "vehículo no estructurado" en la presente memoria es un vehículo líquido que no contiene agentes de suspensión que confieren viscosidad en cantidades que reducen sustancialmente la velocidad de sedimentación de las partículas dispersadas.

La expresión "sustancialmente físicamente estable" como se utiliza para describir una suspensión significa en la presente memoria que (a) permanecen partículas de fármaco suspendidas en el vehículo de suspensión de tal modo que es obtenible una uniformidad de dosis, como se determina por ejemplo por medios volumétricos, durante un periodo de almacenamiento estacionario a temperatura ambiente de al menos aproximadamente 48 horas después de preparar la suspensión, y/o (b) la suspensión exhibe una dispersión de partícula de fármaco sustancialmente uniforme y sustancialmente sin separación de fases durante un periodo de almacenamiento estacionario a temperatura ambiente de al menos aproximadamente 48 horas después de la preparación.

La expresión "uniformidad de dosis" en la presente memoria significa que, con respecto a dos o más alícuotas extraídas volumétricamente de la misma suspensión, simultáneamente o en diferentes puntos temporales, y

47

extraídas de la misma o diferentes localizaciones en la suspensión, todas las alícuotas contienen sustancialmente cantidades similares (concretamente que varían en no más de aproximadamente un 15%) de fármaco suspendido y cantidades sustancialmente similares de fármaco disuelto. Puede medirse una
5 cantidad de fármaco en un volumen dado de suspensión mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Las suspensiones de la invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, no limitado a los procedimientos descritos en la
10 presente memoria.

Un procedimiento ilustrativo comprende (a) una etapa de dispersión de una o más sustancias particuladas sólidas de baja solubilidad en agua en un líquido acuoso con agitación según sea necesario para formar una dispersión, (b) una etapa de añadir a la dispersión uno o más polímeros no tensioactivos
15 solubles o hinchables en agua con mezclado según sea necesario para proporcionar una suspensión intermedia, y (c) una etapa de añadir un agente de suspensión a la suspensión intermedia con agitación según sea necesario para formar una suspensión homogénea de la invención. Opcionalmente, pueden añadirse uno o más excipientes adicionales en cualquier punto o
20 puntos del procedimiento.

Otro procedimiento ilustrativo comprende (a) una etapa de disolver uno o más polímeros no tensioactivos solubles o hinchables en agua en un líquido acuoso para formar una solución polimérica, (b) una etapa de dispersar uno o más fármacos en la solución con agitación según sea necesario para formar
25 una dispersión, y (c) una etapa de añadir un agente de suspensión a la

H8

dispersión con agitación según sea necesario para formar una suspensión homogénea de la invención. Opcionalmente, pueden añadirse uno o más excipientes adicionales en cualquier punto o puntos del procedimiento.

Es importante que el polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua se añada antes de la adición del agente de suspensión.

Puede administrarse por vía oral una suspensión que contiene fármaco de la invención para el diagnóstico, tratamiento o prevención de cualquiera de una amplia variedad de enfermedades y afecciones adversas para la salud en un sujeto, dependiendo del fármaco presente en la suspensión. Un "sujeto" en la presente memoria al que puede administrarse la suspensión incluye un sujeto humano de cualquier sexo y de cualquier edad, e incluye también cualquier animal no humano, particularmente un animal de sangre caliente, más particularmente un animal doméstico o de compañía, ilustrativamente un gato, perro, vaca o caballo. En particular, una suspensión que contiene fármaco de la invención es terapéutica y/o profilácticamente útil en enfermedades o afecciones de la salud que afectan a niños o ancianos, y en enfermedades y afecciones de la salud que afectan a la capacidad del sujeto de tragar formas de dosificación sólidas tales como comprimidos y cápsulas. La suspensión es también particularmente útil cuando se desea o es necesario administrar un fármaco en una dosis grande.

Cuando se ha de utilizar una suspensión de la invención como placebo, el fármaco puede reemplazarse por un excipiente particulado sólido de baja solubilidad en agua como se ilustra en la presente memoria. Mediante una apropiada selección del excipiente sólido y el polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua, puede prepararse una suspensión placebo que imita las

HA

propiedades organolépticas de una suspensión de fármaco, especialmente una suspensión de fármaco floculado.

EJEMPLOS

5 Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la presente invención, pero no han de considerarse como limitaciones. Las suspensiones placebo se preparan utilizando partículas de talco y/o dióxido de silicio (sílice) en lugar de partículas de fármaco. Las partículas de talco y dióxido de silicio pueden sustituirse por partículas de fármaco como entenderá un experto en la técnica

10 de preparar suspensiones que contienen fármaco de la invención que tienen utilidad terapéutica y/o profiláctica.

Ejemplo 1

Se preparó un lote de 7 kg de una suspensión que tiene la composición

15 dada en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de la suspensión del ejemplo 1

Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Solución de sorbitol al 70% USP	12,86
Ácido fumárico (antioxidante)	0,5
Metilparabén NF (antimicrobiano)	0.1
Dióxido de silicio coloidal NF	0,5
Talco USP, nº 141	1
Silicato de magnesio y aluminio NF, 11A	2

50

Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Povidona K-90	0,1
Cloruro de sodio USP	2
Sacarosa NF, granular	25
Aroma de menta piperita	0,01
Aroma de vainilla, A	0,02
Aroma de piña, A	0,01
Aroma de naranja, N&A	0,005
Amarillo nº 6 FD&C	0,0028
Solución de hidróxido de sodio al 40% p/v	Para ajustar el pH a 2,9
Agua desionizada	La necesaria hasta 100

El procedimiento de preparación fue el siguiente:

- 5
- 10
1.

2.

3.

4.

5.
- Se añadieron a una caldera de acero inoxidable 3.700 g de agua desionizada y se calentó a 40°C.

Se añadió la solución de sorbitol al agua en la caldera y la solución resultante se agitó durante 3 minutos utilizando un agitador Sargent accionado por aire y una hélice de palas de acero inoxidable con un diámetro de 5,1 cm.

Se añadieron el ácido fumárico y el metilparabén a esta solución y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos.

Se añadió el dióxido de silicio a esta mezcla y la dispersión resultante se agitó durante 5 minutos.

Se añadió talco a esta dispersión y la dispersión resultante se agitó

durante 5 minutos.

6. Se añadió la povidona a esta dispersión con agitación durante 10 minutos para formar una suspensión intermedia.
7. Se detuvo el calentamiento de la caldera.
- 5 8. Se añadió silicato de magnesio y aluminio a la suspensión intermedia y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos.
9. Se añadió cloruro de sodio a esta suspensión y la suspensión resultante se agitó durante 2 minutos.
- 10 10. Se añadió sacarosa a esta suspensión y la suspensión resultante se agitó durante 2 minutos.
11. Se añadieron aromas y agentes colorantes a esta suspensión y la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos.
12. Se ajustó el pH de la suspensión a 2,9 ($\pm 0,5$) con una solución de hidróxido de sodio.
- 15 13. Se pesó la suspensión y se añadió agua desionizada a la suspensión hasta que el peso de la suspensión resultante fue de 7,00 kg.
14. Se transfirió la suspensión a un mezclador Koruma (DH-V 60/10, Alemania).
- 20 15. Se mezcló la suspensión durante 5 minutos utilizando un Disho (homogeneizador) a 5000 rpm y un Scraper a velocidad 2 a vacío (50,79 kPa).
16. Se descargó después la suspensión acabada resultante.

52

Ejemplo 2

Se prepararon suspensiones que tenían composiciones como se describen en la Tabla 2 sustancialmente como se describe en el ejemplo 1.

Tabla 2. Composición de suspensiones del ejemplo 2

Ingrediente	Cantidad (% p/p)							
	Control	A1	A2	A3	B1	B2	C1	C2
Solución de sorbitol al 70% USP	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
Acido fumárico	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Metilparabén	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Benzoato de sodio NF	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Dióxido de silicio coloidal NF	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Talco USP, nº 141	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Povidona K-90		0,1	0,5	0,1*				
Polisorbato 80 (Tween 80)					0,1	0,5		
Poloxámero (Pluronic F-127)							0,1	0,5
Silicato de magnesio y aluminio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Cloruro de sodio USP	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Sacarosa NF, granular	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
Agua desionizada	La necesaria hasta 100							

5

* Al preparar esta suspensión, se añadió la povidona después del silicato de

S9

magnesio y aluminio.

La suspensión control, que no contiene povidona, se preparó con fines comparativos. Se hicieron dos preparaciones de suspensión control, una con homogeneización y otra sin ella.

- 5
- Se midió la viscosidad de las suspensiones anteriores utilizando un sistema de medida Haake CV100 constituido por Rheocontroller RC20, Rotovisco RV20, unidad de suministro de aire LV100, baño de agua Haake F3 y un ordenador con software Rotation versión 2.1. El tamaño de muestra era de 1 g con una copa P45 y un eje PK30-4. La viscosidad se determinó a $\dot{\gamma}= 2 \text{ s}^{-1}$.
- 10
- Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Viscosidad de las suspensiones del ejemplo 2

Suspensión	Viscosidad (Pa s)
Control, sin homogeneización	0,098
Control, con homogeneización	0,290
A1	0,605
A2	0,097
A3	1,764
B1	1,360
B2	0,538
C1	2,917
C2	0,818

GH

La viscosidad de las suspensiones que contenían 0,1% ó 0,5% de povidona fue baja (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,6 Pa.s) excepto para la suspensión A3, en la que se añadió povidona después del silicato de magnesio y aluminio. La sustitución de povidona por polisorbato 80 o poloxámero dio como resultado una viscosidad mayor.

Las suspensiones A1, A3, B1 y C1 no exhibieron una separación de fases o sedimentación significativamente mayor que las suspensiones control cuando se dejaron reposar en un vial de ensayo durante 6 horas. Sin embargo, de estas suspensiones, sólo la suspensión A1 tenía una viscosidad de menos de aproximadamente 1 Pa.s, como se muestra en la Tabla 3 anterior. La suspensión A2 exhibió una sedimentación ligeramente aumentada respecto a las suspensiones control. Las suspensiones B2 y C2 exhibieron una separación de fases grave e inaceptable.

Las suspensiones del ejemplo 2 se sometieron a un ensayo de sabor. Se reseñó que las suspensiones control tenían una sensación bucal arenosa o pulvurulenta desagradable. La sensación bucal mejoró significativamente para las suspensiones A1 a A3 que contenían povidona.

Se concluyó que de las suspensiones ensayadas, la suspensión A1 de la invención exhibió la combinación más ventajosa de sensación bucal mejorada, baja viscosidad y resistencia a la separación de fases y sedimentación. La suspensión A2 de la invención exhibió una sedimentación aumentada, pero fue por lo demás aceptable.

Ejemplo 3

Se prepararon suspensiones que tenían la composición enumerada en la Tabla 4, con diferentes cantidades de metilparabén y/o benzoato de sodio

55

como agentes antimicrobianos, sustancialmente como se describe en el ejemplo 1.

Tabla 4. Composición de las suspensiones del ejemplo 3

Ingredientes	Cantidad (% p/p)
Solución de sorbitol al 70% USP	12,86
Acido fumárico	0,5
Metilparabén y/o benzoato de sodio	0,1 – 0,2 (véase la tabla 5)
Dióxido de silicio coloidal NF	0,5
Talco USP, nº 141	1
Silicato de magnesio y aluminio NF, 11A	2
Povidona K-90	0,1
Cloruro de sodio USP	2
Sacarosa NF, granular	25
Solución de hidróxido de sodio 40% p/v	Para ajustar el pH a 2,9
Agua desionizada	La necesaria hasta 100

Estas suspensiones se sometieron a ensayos de eficacia antimicrobiana (EEA) según la USP 24, pág. 1809. Además de las especies requeridas por la USP 24, es decir *Staphylococcus aureus* (ATCC nº 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC nº 9027), *Escherichia coli* (ATCC nº 8739), *Candida albicans* (ATCC nº 10231) y *Aspergillus niger* (ATCC nº 16404), se utilizaron los siguientes aislamientos suplementarios: *Pseudomonas* sp., *Pseudomonas*

56

cepacia, *Corynebacterium* sp., *Zygosaccharomyces rouxii* y *Penicillium* sp. Los resultados de EEA se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados de EEA para suspensiones del ejemplo 3

Suspensión	Metilparabén	Benzoato de sodio	EEA
Ej. 3-1	0,1	No	ineficaz
Ej. 3-2	0,2	No	eficaz
Ej. 3-3	No	0,2	eficaz
Ej. 3-4	0,1	0,1	eficaz

Como se muestra en la Tabla 5, la presencia de un 0,2% en peso de metilparabén o benzoato de sodio o una combinación de un 0,1% en peso de metilparabén y un 0,1% en peso de benzoato de sodio fue suficiente para permitir a una suspensión pasar el EEA.

Ejemplo 4

Se prepararon diez muestras añadiendo 0,1%, 0,5%, 1%, 1,5% y 2% en peso de dióxido de silicio coloidal o talco a una solución de povidona K-90 acuosa al 0,1%. Se homogeneizaron estas muestras a 13.000 rpm durante 5 minutos. Las muestras se dejaron después durante 48 horas. Se filtraron alícuotas de todas las muestras a través de un filtro de 0,22 µm. La cantidad de povidona en el filtrado se analizó cromatográficamente. Al comparar el área del pico de povidona para cada muestra con el de la solución inicial acuosa de povidona, se obtuvo el porcentaje de povidona no unida. Se representa el porcentaje de povidona no unida frente al porcentaje de dióxido de silicio o talco en la Fig. 1. La reducción de la povidona no unida al aumentar la concentración de dióxido de silicio y talco sugiere que la povidona se adsorbe

5x

sobre las superficies de las partículas sólidas.

56

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

REVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para administración
5 oral, comprendiendo la composición un medio acuoso que tiene suspendida en el mismo una sustancia sólida de baja solubilidad en agua en forma particulada, y que comprende además un agente de suspensión y al menos un polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua farmacéuticamente aceptable, siendo la cantidad total de todos dichos polímeros presentes menor
10 de un 1% en peso de la composición.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la cantidad total de todos los polímeros no tensioactivos solubles o hinchables en agua farmacéuticamente aceptables presentes no es mayor de aproximadamente un
15 0,5% en peso de la composición.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que la sustancia sólida de baja solubilidad en agua es un fármaco en una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz.

20

4. La composición de la reivindicación 1, en la que la sustancia sólida de baja solubilidad en agua es un excipiente y la composición es una suspensión placebo.

5A

5. La composición de la reivindicación 4, en la que dicho excipiente se selecciona del grupo constituido por talco, dióxido de silicio, dióxido de titanio y óxido de cinc.

5 6. La composición de la reivindicación 1, que tiene una viscosidad a una baja velocidad de cizallamiento de menos de aproximadamente 5 Pa.s.

7. La composición de la reivindicación 1, que tiene una viscosidad a una baja velocidad de cizallamiento de menos de aproximadamente 1 Pa.s.

10

8. La composición de la reivindicación 1, que es una suspensión floculada.

15 9. La composición de la reivindicación 1, en la que el al menos un polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua se selecciona del grupo constituido por carbómero, carragenina, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, HPMC, metilcelulosa, povidona, polietilenglicol y carboximetilcelulosa de sodio.

20 10. La composición de la reivindicación 1, en la que el al menos un polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua se selecciona del grupo constituido por gelatina, HPMC, povidona y polietilenglicol.

60

11. La composición de la reivindicación 1, en la que el al menos un polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua es povidona.

12. La composición de la reivindicación 11, en la que la povidona
5 tiene un valor de K de aproximadamente 10 a aproximadamente 120.

13. La composición de la reivindicación 11, en la que la povidona tiene un valor de K de aproximadamente 30 a aproximadamente 100.

10 14. La composición de la reivindicación 1 que comprende además uno o más agentes edulcorantes y/o aromatizantes.

15. La composición de la reivindicación 1, que comprende además uno o más agentes antimicrobianos.

15

16. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento la etapa de dispersar una sustancia particulada sólida de baja solubilidad en agua en un líquido acuoso para formar una dispersión, una etapa de añadir al menos un polímero no tensioactivo
20 soluble o hinchable en agua al líquido acuoso, y una etapa de añadir un agente de suspensión a la dispersión con mezclado para formar una suspensión, en el que el agente de suspensión se añade después de la adición del polímero, y en el que la cantidad total de dicho polímero añadido es menor de un 1% en peso

61

de la composición.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que la cantidad total de polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua no es mayor de 5 aproximadamente un 0,5% en peso de la composición.

18. Un procedimiento de diagnóstico, tratamiento o prevención de una enfermedad u otra afección adversa de la salud, comprendiendo el procedimiento administrar por vía oral una composición de la reivindicación 3 a 10 un sujeto.

19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el sujeto es un ser humano.

15 20. Un procedimiento de realización de un ensayo clínico de una formulación en suspensión de un fármaco, comprendiendo el procedimiento el uso de una composición de la reivindicación 4 como comparación.

62

RESUMEN

Se proporciona una composición farmacéutica adecuada para administración oral, comprendiendo la composición un medio acuoso que tiene suspendida en el mismo una sustancia sólida de baja solubilidad en agua en forma particulada, y que comprende además un agente de suspensión y al menos un polímero no tensioactivo soluble o hinchable en agua farmacéuticamente aceptable, siendo la cantidad total de todos dichos polímeros presentes ineficaz para (a) aumentar la viscosidad de la composición a un grado que altere significativamente la fluidibilidad, o (b) aumentar significativamente la velocidad de sedimentación o separación de fases de la composición. La composición tiene una sensación bucal mejorada.

63

HOJA 1 DE 1

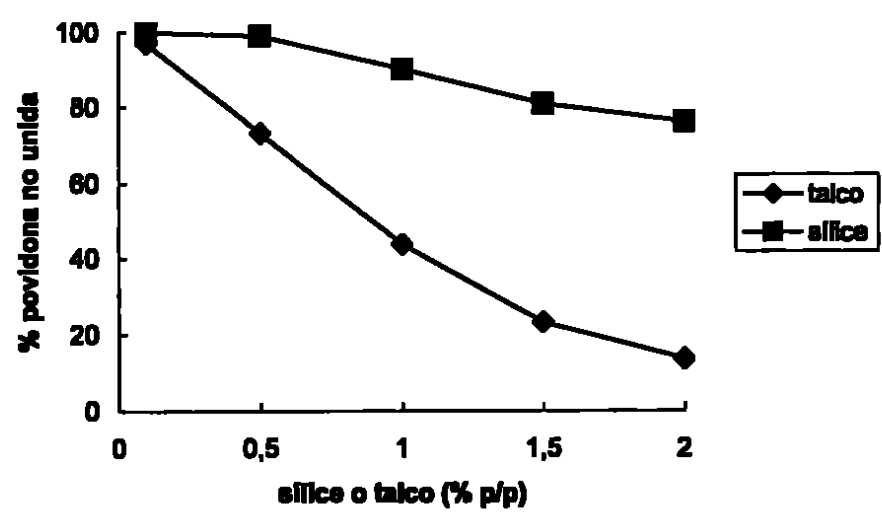


Fig. 1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

RECEIVED
JAN 07 2004

NOTIFICATION OF TRANSMISSION OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

PHARMACIA
GLOBE PHARMACEUTICALS, MO

To:

Forbes, James C.
PHARMACIA CORPORATION
P.O. Box 5110
Chicago, IL 60680
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

22/12/2003

Applicant's or agent's file reference
3625/1PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/ 39186

International filing date (day/month/year)

09/12/2002

Priority date (day/month/year)

20/12/2001

Applicant

PHARMACIA CORPORATION et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

LAFITTE-DE JONG S M F
Tel. (+49-89) 2399 2828



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 3625/1PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 39186	International filing date (day/month/year) 09/12/2002	Priority date (day/month/year) 20/12/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/10		
Applicant PHARMACIA CORPORATION et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

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

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09/07/2003	Date of completion of this report 17/12/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer STEVNSBORG N Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



66

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

NOV 03 2003

PATENT DEPT
PHARMACIA CORP
SKOKIF

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

To:
PHARMACIA CORPORATION
Attn. Forbes, James C.
P.O. Box 5110
Chicago, IL 60680
UNITED STATES OF AMERICA

NOV 03 2003

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year) 23. 10. 2003	
Applicant's or agent's file reference 503625/1	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US 02/39186	International filing date (day/month/year) 09/12/2002
Applicant PHARMACIA CORPORATION	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

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

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

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

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Jaap Hurenkamp
--	--------------------------------------

19

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

69

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 02/ 39186	International filing date (day/month/year) 09/12/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 20/12/2001
Applicant PHARMACIA CORPORATION		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

1

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 02/39186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/10

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 904 469 A (WILSON NASHED) 15 September 1959 (1959-09-15) column 1, line 31 - column 2, line 32 column 4, line 16 - line 18 column 3, line 27 - line 42 claims	1-3,6-19
X	US 3 041 239 A (WILSON NASHED) 26 June 1962 (1962-06-26) column 1, line 28 - column 2, line 13 examples column 3, line 34 - line 40 column 3, line 52 - line 60 column 4, line 12 - line 17 claims	1-3,6-19
	----- -/-	

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

* Special categories of cited documents:

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 May 2003

Date of mailing of the international search report

23 10 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 02/39186

2

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 052 085 A (MAGIS FARMACEUTICI) 19 May 1982 (1982-05-19) examples 3,5	1-3,6-19
X	US 5 455 049 A (ANAEONAM ALOYSIUS O ET AL) 3 October 1995 (1995-10-03) column 7, line 49 - line 54; examples	1-3,6-19
X	EP 0 855 183 A (HOECHST AG) 29 July 1998 (1998-07-29) examples 2,9-12	1,2,6-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/39186

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

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

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

Although claims 18-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, and claims 18 and 19 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

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

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

see additional sheet

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

1,2(both part.),3,6-17,(part.),18,19

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: -

Present claims 1-20 relate to an extremely large number of possible compositions. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compositions claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the polymers listed in claim 9 and those actually employed in the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/39186

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2904469	A	15-09-1959	NONE	
US 3041239	A	26-06-1962	NONE	
EP 0052085	A	19-05-1982	IT EP	1209276 B 0052085 A2 16-07-1989 19-05-1982
US 5455049	A	03-10-1995	AU WO US ZA	3735795 A 9620697 A1 5626879 A 9508283 A 24-07-1996 11-07-1996 06-05-1997 24-04-1996
EP 0855183	A	29-07-1998	AU BR CA CZ EP HU JP PL TR	5269198 A 9800440 A 2227314 A1 9800207 A3 0855183 A2 9800120 A2 10203985 A 324448 A1 9800105 A2 30-07-1998 29-06-1999 24-07-1998 12-08-1998 29-07-1998 28-12-1998 04-08-1998 03-08-1998 21-08-1998

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable

Claudia M. Nena

Fecha

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PHARMACIA CORPORATION.

Oficio N° 67159

ASUNTO:

Radicación N°	04-56453
Solicitud internacional	PCT/US02/39186
Fecha inicio fase nacional	20/07/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	416
Folios	001

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

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
30 JUL 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia