

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-78329

54. TITULO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE
1-(1-ETIL-1-PIPERIDIL) METIL-3-4-DEHIDRO-2H-(1,3)
OXAZOL-5-2-A) FIVOL-10-CARBOXANIDA O SAL DE LA MISMA,
PROCEDIMIENTO PARA LA MISMA QUE COMPRENDE GRANULACIÓN EN SECO.

CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED.

DOMICILIO GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE,
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN.

APODERADO CARLOS R OLARTE.

BOGOTA, D.C., AGOSTO 11. 2004.

SS

04/107

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 84078329 88888888 Folios: 193
Fecha (AMD): 2004-08-11 16:58:54
Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3 **REPRESENTANTE O 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

4 **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB03/00217 Fecha Enero 22, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/068193 Fecha Agosto 21, 2003

6 **Título (54) COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE N-((1-BUTIL-4-PIPERIDINIL)METIL)-3,4-DIHI-DRO-2H-(1,3)OXAZINO(3,2-A)INDOL-10-CARBOXAMIDA O SAL DE LA MISMA, Y PROCEDIMIENTO PARA LA MISMA QUE COMPRENDE GRANULACION EN SECO.**

7 **Clasificación Internacional (51) A61K 9/16,**

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	GB	Febrero 14, 2002	0203528.5
	GB	Febrero 14, 2002	0203526.9

9 **Comprobante de pago No. 60,568 Fecha Agosto 3, 2004**

0

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. Ver expediente No. 04.052.110

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

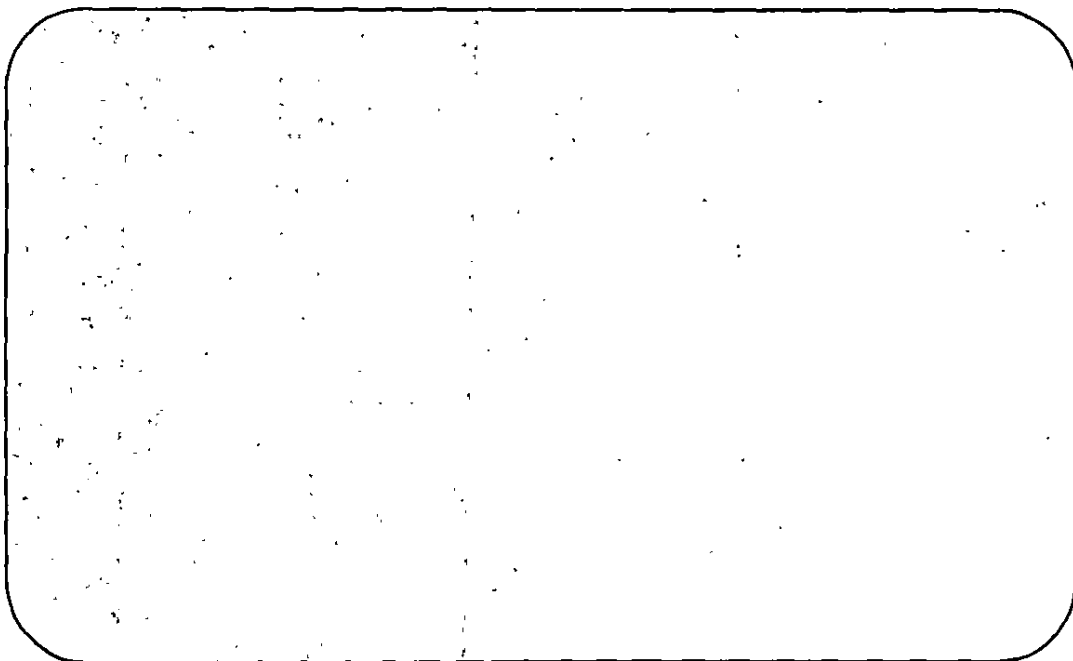
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/GB03/00217**PHILIP CHRISTOPHER BUXTON**

New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

SHARON ELIZABETH GROVES

New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

SEONA THOMSON

Park Road, Ware, Hertfordshire
SG12 ODP, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

DICK MARINUS JOHANNES VAN SCHIE

New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

KENNETH TREVOR YEATES

New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW, Reino Unido.
Nacionalidad: BRITANICA

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 50,569
FECHA : AGOSTO 3 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 84878329 88888888 Folios: 193
Fecha (AMD): 2004-08-11 16:58:54
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vir. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23290408	02/08/2004	4,607,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 August 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/068193 A1(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16,
9/20, 31/535

(21) International Application Number: PCT/GB03/00217

(22) International Filing Date: 22 January 2003 (22.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0203528.5 14 February 2002 (14.02.2002) GB
0203526.9 14 February 2002 (14.02.2002) GB(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

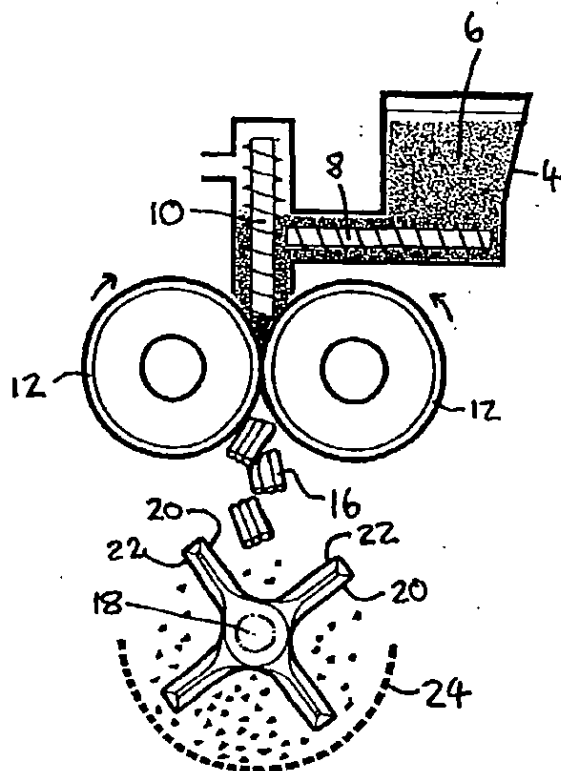
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUXTON, Philip,

Christopher [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19
5AW (GB). GROVES, Sharon, Elizabeth [GB/GB];
GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). THOM-
SON, Seona [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Park Road,
Ware, Hertfordshire SG12 0DP (GB). VAN SCHIE, Dick,
Mariäus, Johannes [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New
Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW (GB). YEATES, Kenneth, Trevor
[GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park
South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agent: PRITCHARD, Judith; GlaxoSmithKline, Cor-
porate Intellectual Property CN925.1, 980 Great West
Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(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,

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING N-((1-N-BUTYL-4-PIPERIDINYL) METHYL)-3, 4-DIHY-
DRO-2H-(1, 3) OXAZINO (3, 2-A) INDOLE-10-CARBOXAMIDE OR SALT AND PROCESS THEREFOR COMPRISING DRY
GRANULATION

(57) Abstract: The invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition comprising N-[1-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]ox-
azino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) (piboserod) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, the process comprising forming part or all of the SB 207266 or the salt thereof into granules by a dry granulation process. The process is preferably a roller compaction process, preferably followed by milling to a suitable particle size. The granules are usually of increased particle size and/or compacted compared to the SB 207266 or the salt thereof. Preferably, the SB 207266 or the salt thereof is present in the composition and/or in the granules in at least 4 weight % and/or up to 60 weight % by weight of the composition and/or by weight of the granules respectively. An intragranular lubricant, filler (e.g. CaHPO₄), and/or compression aid (e.g. microcrystalline cellulose) are usually used. The invention also provides a pharmaceutical composition obtainable by the dry granulation process and/or which has been prepared by the dry granulation process.

WO 03/068193 A1



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.

SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(84) **Designated States (regional):** ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,

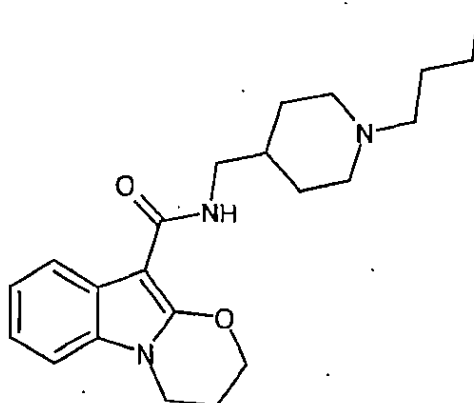
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING N-((1-BUTYL-4-PIPERIDINYL)METHYL)-3,4-DIHYDRO-2H-(1,3)OXAZINO(3,2-A)INDOLE-10-CARBOXAMIDE OR SALT, AND PROCESS THEREFOR COMPRISING DAY GRANULATION.

5 This invention relates to a novel process for preparing a pharmaceutical composition, for example a tablet or capsule, comprising SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition obtainable by said process or prepared by said process.

Introduction

10 WO 93/18036 (SmithKline Beecham) discloses a large number of condensed indole compounds as 5-HT₄ antagonists including, as Example 3 on pages 17-18, N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266, generic name (International Nonproprietary Name) =
15 piboserod) and its preferred hydrochloride salt (SB 207266-A, piboserod hydrochloride). These compounds are disclosed for use in the treatment or prophylaxis of gastrointestinal, cardiovascular and CNS disorders, in particular irritable bowel syndrome, and in the treatment of urinary incontinence. WO 93/18036 also states in the general description on pp.6-7 in general terms that:
20 "Specific cardiac 5-HT₄ receptor antagonists which prevent atrial fibrillation and other atrial arrhythmias associated with 5-HT would also be expected to reduce the occurrence of stroke". See also US 5,852,014, EP 0 884 319 A2, L.M. Gaster et al, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4760-4763 and *Drugs of the Future*, 1997, 22(12), 1325-1332 for the compound SB 207266, which is highly selective for the 5HT₄ receptor
25 over other 5HT receptors. The structure of SB 207266 is as follows:



SB 207266 (piboserod)

For improved syntheses of SB 207266 and/or a salt thereof, see WO 98/07728, WO 98/11067; WO 00/03983; and WO 00/03984.

30

There are several methods of making the SB 207266 in free base form or as a hydrochloride salt disclosed in the art. Example 3 on page 17-18 of WO 93/18036 discloses the production of SB 207266 in free base form in Methods 1 and 2. Method 2 also discloses conversion to the HCl salt and recrystallisation from ethanol/60-80 petrol to give a white solid. L. Gaster, *Drugs of the Future*, 1997, 22(12), 1325-1332 discloses a similar method involving HCL salt formation by treatment of SB 207266 free base with anhydrous HCL in ethanol. WO 98/07728 discloses three new methods for making the free base on page 6 line 5 to page 7 line 20. WO 98/07728 also discloses two methods of making the HCl salt (SB 207266-A) – Method A on page 7 line 22 to page 8 line 9, and Method B on page 8 line 10 to page 8 line 19. In page 8 lines 10-19 of WO 98/07728, Method B for making the SB 207266 HCl salt is as follows: "N-[(1-Butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB-207266) (100g, 0.27mol) was dissolved in ethanol (870ml) and the resulting solution filtered to remove particulates. Anhydrous HCl in ethanol (83ml, 3.6M, 0.30mol) was added causing the product to precipitate out of solution. The slurry was heated to redissolve the solid and hexane (550ml) was added. After cooling to room temperature, the mixture was cooled to 0 - 5°C and stirred at that temperature for about two hours. The solid was isolated by filtration and dried *in vacuo* at about 40°C to give the product, N-[(1-butyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide hydrochloride, (102.8g) in 94% yield."

The Invention

It has now been recognised that there are problems with certain processes for making the SB 207266 HCl salt, which processes are similar or identical to the process disclosed as Method B in page 8 lines 10-19 of WO 98/07728 in that the HCl salt is dissolved in ethanol, industrial methylated spirits (IMS, e.g. ethanol containing ca. 1% methanol) or similar and crystallised by addition of a C₅-C₁₀ hydrocarbon (e.g. hexane and/or heptane e.g. n-heptane) and/or a solvent containing a C₅-C₁₀ hydrocarbon (e.g. hexane and/or heptane e.g. n-heptane).

The first aspect of the newly recognised problem is that such processes produce the SB 207266 hydrochloride salt in the form of particles of extremely small particle size. For example, the following Table 1 shows the particle size data from batches of the HCl salt (SB-207266-A) made using a process similar to Method B of page 8 of WO 98/07728 but using n-heptane instead of hexane in the crystallisation step (a similar process using IMS instead of ethanol and n-heptane instead of hexane is disclosed in Description 1 hereinafter):

Table 1

Batch	DV 90 (µm)	DV 50 (µm)	DV 10 (µm)
BDC-H-01C	12.8	5.3	1.4
BDC-G-02C	13.8	5.7	1.5
BDC-G-03C	16.4	6.8	1.8
BDC-G-04C	14.4	5.3	1.4
BDC-G-05C	14.6	5.8	1.5
Average	14.4	5.8	1.5

5 DV 90, DV 50 and DV 10 respectively mean that 90%, 50% and 10% by volume of the material is less than the micron size specified.

10 One reason for the small particle size and another aspect of the newly recognised problem is the fact that to date, under normal conditions, the SB 207266 HCl salt has only been produced in needle-shaped crystalline form. For example, as shown in Figs. 1 and 2 and as described in Description 2, when freshly-formed, the needle-shaped crystals of the SB 207266 HCl salt (e.g. >75% or >50% of them by number or by volume or weight) are usually >100 µm or >200 µm in length. However, the needle-shaped crystals (e.g. >75% or >50% of them by number or by volume or weight) are usually <10 µm (e.g. Fig. 1) or <25 µm (e.g. Fig. 2) in width (lateral dimension). Attempts to increase the particle size tend to lead merely to an increase in the length of the needles rather than a more flowable less-elongated crystalline form or crystalline habit.

20 Processing, e.g. stirring or other movement, of these needle-shaped crystals tends to lead to crystal breakage regenerating shorter needles of small particle size. The shortened / broken needle-shaped crystals are generally (e.g. >50% of them by number or by volume or weight) needle-shaped or otherwise elongated; but usually they (e.g. >50% of the crystals by number or by volume or weight) are <75 µm or <100 µm or <200 µm in length and/or <10 µm or <25 µm in width, as shown for example in Fig. 3 and as described in Description 2.

30 The second aspect of the newly recognised problem, is the discovery that the SB 207266 HCl salt produced by these processes (WO 98/07728 and/or Descriptions 1 and/or 2 herein) is very cohesive and has poor flowability / flow characteristics.

The third aspect of the newly recognised problem is that at above certain concentrations in a pharmaceutical formulation, this cohesive drug material causes the composition to be sufficiently poorly-flowing that it cannot easily be tableted or made into capsules, when the SB-207266 HCl salt is combined with

microcrystalline cellulose, mannitol and magnesium stearate excipients. It has been found that a composition for SB 207266, for human oral administration, containing: SB-207266 HCl salt (ca. 5.0 mg measured as free base), microcrystalline cellulose (30.0 mg), mannitol (112.0mg) and magnesium stearate (3.0 mg), with total tablet weight = ca. 150 mg, is possible to tablet using standard direct compression tableting technology wherein the SB-207266 HCl salt is present at ca. 3.3% by weight of tablet. However, higher concentrations of the SB-207266 HCl salt in this type of formulation are not easily tableted using direct compression. This is particularly relevant as the clinical maintenance dose of SB-207266 for treatment or prophylaxis of atrial fibrillation is now thought likely to be about 20, 50 or 80 mg/day (see the clinical protocol Example and the tablet Examples hereinafter); whereas the clinical doses of SB-207266 tried previously for treatment of irritable bowel syndrome were only 0.05, 0.25, 1 and 5 mg/day, and 20 mg/day as four 5 mg tablets given together per day.

The fourth aspect of the newly recognised problem is that the small-particle size SB-207266 HCl salt has a low bulk density (e.g. see table in Description 1 hereinafter), densifying on the addition of water. This means that less material can be added to processing machinery of fixed volume, leading to a less efficient manufacturing process as large volumes of equipment have to be used for relatively small volumes of drug (smaller throughput in plant).

Co-pending patent application PCT/GB01/03590 filed on 8 August 2001 by SmithKline Beecham p.l.c. et al., and published on 14 February 2002 as WO 02/11733 A1, discloses that some or all of these problems can be at least partly overcome or mitigated by the forming the SB 207266 HCl salt into granules which have a particler size larger than than of the original SB 207266 HCl salt. These granules were found to have better flow characteristics for e.g. tableting purposes. Some or all of these advantages of granulated formulations are also expected to be gained for the free base which is believed also to have usually a small-particle size. For example, the free base is very slow to filter when crystallised by the addition of hexane to a toluene solution (e.g. as in Method A on page 6 lines 19-23 and Method C on page 7 lines 14-20 of WO 98/07728). Similarly pharmaceutically acceptable salts other than the HCl salt are thought to benefit too from granulation.

The SB 207266 granulation process disclosed in the description - in particular Examples 4 and 5 - of PCT/GB01/03590 (copending, filed on 8 August 2001, published on 14 February 2002 as WO 02/11733 A1), and also disclosed in Examples 7 and 8 of PCT/GB01/03544 (copending, filed on 7 August 2001, published on 14 February 2002 as WO 02/11766 A2), is a "wet granulation" process, that is the granules of the SB 207266 or salt thereof are formed in the

presence of a granulating solvent such as water and/or ethanol. The wet granulation process disclosed in Example 4 of PCT/GB01/03590 (WO 02/11733 A1) is disclosed hereinafter as the "Comparative Example" for comparison with the present invention. As can be seen, the SB-207266 is blended with certain excipients in a high-shear mixer granulator, and water (as the granulation solvent) is added to the stirred granulator to effect the wet granulation. The resulting granules after drying have superior flow characteristics and are more dense than the pure SB207266 HCl salt, and can be compressed, e.g. together with extragranular excipient(s), at medium or high drug concentrations (% of drug by weight of the tablet) to give excellent tablets.

However, one or more of the Inventors have now encountered some occasional unexpected problems with this WO 02/11733 A1 "wet granulation" process, which forms the fifth aspect of the newly recognised problem on which the present invention is based. Surprisingly, on closer observation, non-homogeneous granulation (specifically, physically non-homogeneous granulation) and/or excessive agglomeration is occasionally found to occur during wet granulation. It has been found that as the water (as granulation solvent) is poured onto the drug-excipient mix, the water droplets are almost instantly absorbed/adsorbed by that part of the granulation mix local to the water droplet, which often leads to shrinkage and formation of a locally partly-dissolved mass which forms "balls" by attracting adjacent material. These balls, generally doughy when wet and hard when dry, stick to the walls of the mixer. The balls, especially after drying, result in localised hard lumps of semi-granulated drug-containing material. The extent of ball / lump formation tends to increase as wet granulation time increases and as the drug concentration in the granulation mix increases. The microcrystalline cellulose was used in Example 4 of WO 02/11733 A1 during wet granulation as a granulation aid to disperse the water granulating solvent to an extent during granulation. However, surprisingly, microcrystalline cellulose has been found to be not as effective at dispersing water throughout the granulation mix (to achieve a homogeneous granulation) as is normally the case in wet granulation procedures.

Without being bound by theory, it is thought that these unexpected problems are caused by a combination of the very small particle size and very high water-solubility of the SB-207266 HCl salt which leads to an extremely high rate of solubilisation of the SB 207266 or salt thereof in the water granulation solvent. The localised SB 207266 or salt thereof is thought to dissolve extremely rapidly on contact with the water droplets, leading to the localised "balls" or large hard (when dry) lumps of semi-granulated material described above. When dry, these large lumps are hard and difficult to reduce to a small size, because the SB 207266 or salt thereof which is semi-dissolved acts as a strong binder to surrounding particles of

excipients or active ingredient. (This binding property also tends to lead to quite long tablet disintegration times after tableting).

- 5 Also, because much of the water is concentrated in the balls/lumps, there remains after the granulation some unchanged SB 207266 or salt thereof which has not been granulated, densified and made more flowable; i.e. the mixture after granulation is surprisingly physically non-homogeneous.

- 10 These problems were minimal or manageable in 2.5 kg batches processed according to the Comparative Example hereinafter. However, on a larger (e.g. 14 kg) scale, ball/lump formation and unchanged SB 207266 or salt after granulation appear to occur more commonly and/or to a greater extent. Therefore; the risk of non-homogeneous mixtures might increase as the wet-granulated formulation is scaled-up to a production scale, though careful choice of large-scale granulation equipment and/or processes might mitigate this. This increased "balling" on scale-up might be
15 at least partly caused by the optional use on scale-up of increased impeller energy in the high-shear mixer-(wet)granulator as the vessel volume increases.

- 20 It has now been found by the inventors that the unexpected non-homogeneity problems of the wet granulation process of WO 02/11733 A1 can be mitigated by employing a dry granulation process to make SB-207266 formulations (pharmaceutical compositions). Dry granulation avoids or reduces/mitigates (a) solubilisation of the drug during processing and/or (b) "ball" or hard lump formation. It is therefore surprisingly found that a dry granulation process can lead
25 to a more robust and scalable formulation than the wet-granulated formulation of WO 02/11733 A1. The risks of expensive formulation batch failures in the factory (e.g. due to "balling") are thought to be reduced, and it is likely that fewer process-control measures and/or less care are desirable/needed to minimise the risk of batch failures, compared to wet granulation. Dry granulation can also lead to shorter
30 disintegration times than wet granulated formulations, as explained above. Dry granulation also lends itself to continuous processing and automation, compared to wet granulation.

Therefore, a **first aspect of the invention** provides a process for preparing a pharmaceutical composition comprising N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) (piboserod) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more

5 pharmaceutically acceptable excipients,

the process comprising forming part or all of the SB 207266 or the salt thereof into granules by a dry granulation process.

The pharmaceutical composition prepared by this process is believed to be novel per se over the wet granulated formulation disclosed in Examples 4 and 5 of

10 PCT/GB01/03590 (WO 02/11733 A1).

Therefore, a **second aspect of the invention** provides a pharmaceutical composition obtainable by a process as defined in the first aspect of the invention.

15

A **third aspect of the invention** provides a pharmaceutical composition which has been prepared by a process as defined in the first aspect of the invention.

A **fourth aspect of the invention** provides a pharmaceutical composition comprising N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein part or all of the SB 207266 or the salt thereof is present in granules obtainable or prepared by a dry granulation process.

20

By "dry granulation process" is meant a process in which granules are formed substantially in the absence of an externally applied granulating solvent such as water and/or ethanol. For example, the granules are formed in the presence of preferably less than 2% by weight, more preferably less than 1% by weight, still more preferably less than 0.3% by weight, most preferably less than 0.1% by weight, of an externally applied granulating solvent such as water and/or ethanol. In a preferable embodiment of the invention, the dry granulation process of the invention is a process in which granules are formed wholly in the absence of an externally applied granulating solvent such as water and/or ethanol. The dry granulation processes of the invention include those where a solvent such as water is present in a form bound to the drug and/or bound to any of the excipients, for example as water of crystallisation (e.g. as with CaHPO₄·2H₂O).

25

30

35

"Granules" have the meaning understood by a skilled formulation scientist in the context of pharmaceutical formulations (for example as understood in the context of the Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, ed. D.M. Parikh, 1997,

40

Marcel Dekker Inc., which is incorporated herein by reference). "Granules" in this context excludes particles of pure SB 207266 or salt thereof in a form which has not been subject to a particle-size-increasing process, and "granules" for example excludes SB 207266 HCl salt as directly prepared by Description 1 hereinafter and having the particle size according to Table 1.

N-[(1-nbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is herein often referred to as "the SB 207266 or the salt thereof", "piboserod or the salt thereof", "the active substance", "the active ingredient" or "the drug", or similar.

Preferred process features of the first, second, third and fourth aspects of the invention

Preferably, the process of the invention also comprises mixing some or all of the SB 207266 or the salt thereof with one or more pharmaceutically acceptable excipients (intragranular excipients) before dry granulation. The one or more intragranular excipients preferably comprise a lubricant; this allows lubrication during the dry granulation step and minimises process difficulties such as adherence of the granulated ingredients to metal machinery parts in e.g. a roller compactor. The one or more intragranular excipients preferably comprise a filler (diluent) and/or a compression aid. The one or more intragranular excipients can optionally comprise a binder and/or a disintegrant. The intragranular lubricant, filler, compression aid, binder and/or disintegrant can be as defined herein.

Preferably, the dry granulation process of the invention comprises compression of (i.e. application of pressure to) and/or compaction (i.e. densification) of the SB 207266 or the salt thereof. The process preferably increases the particle size (e.g. mean, median (D50), D90, and/or D10 particle size) of the SB 207266 or the salt thereof by compression together of particles of drug, optionally also with particles of intragranular excipients, to form larger granules.

In comparison, wet granulation utilises a granulation solvent to make the granulation mix which forms granules after drying, but usually without the use of compression.

Preferably, the dry granulation process of the invention comprises roller compaction of the SB 207266 or the salt thereof. Alternatively, the dry granulation process can comprise slugging of the SB 207266 or the salt thereof. For these alternative "roller compaction" and "slugging" compaction processes, see the "Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology", ed. D.M. Parikh, 1997, Marcel Dekker Inc., New York, Chapter 6 "Roller Compaction Technology", especially pages 119-

132 (IV. Roller Compactor Design), and pages 103-107, 112, and 115-116, which is incorporated herein by reference. For roller compaction, see also for example the Fitzpatrick Company "Roll Compaction" brochure and the paper "Introduction to Roll Compaction and the Fitzpatrick Chilsonator", both of which are incorporated
5 herein by reference and both of which are available from: the Fitzpatrick Company internet site at www.fitzpatrick.be; and/or available from The Fitzpatrick Company Europe N.V., Entrepotstraat 8, B-9100 Sint-Niklaas, Belgium, fax: +32/3-766-10-84, email: Fitzpatrick_Europe@compuserve.com; and/or available from The Fitzpatrick Company, 832 Industrial Drive, Elmhurst, IL 60126, USA, fax. +1-630-
10 530-0832, www.fitzmill.com.

Roller compaction typically involves feeding by gravity and/or by a screw feed the pre-granulation powder to be compacted into the gap ("roll gap") between a pair of counterrotating rollers (rolls) having substantially parallel longitudinal axes. Both
15 rolls can be fixed on their axes. More preferably the axes of the rolls can be moveable with respect to each other, for example the axis of one roll being fixed to the compactor frame and the other roll axis being moveable relative to the compactor frame.

20 The rolls can have smooth outer circumferential surfaces but preferably have textured outer circumferential surfaces such as radial sine wave rolls or more preferably interlocking knurled rolls. The textured outer circumferential surfaces of the rolls preferably comprise corrugations (peaks and valleys) aligned generally in the direction of the roll axis ("corrugated rolls"). More preferably, the corrugated
25 rolls are interlocking knurled rolls; these rolls comprise a first and second roll wherein the outer circumferential corrugations (peaks and valleys) of the first roll are alignable with and/or partly or wholly interlockable with the outer circumferential corrugations (valleys and peaks) of the second roll when the rolls are in circumferentially-opposed relation. For the corrugated rolls (e.g. interlocking
30 knurled rolls), the peaks of the corrugations can e.g. be sharp, rounded or flattened in cross-section, but preferably the peaks of the corrugations are rounded in cross-section. For corrugated rolls, the corrugations maximise the amount of time ("dwell time") that the drug spends in the "nip zone" (see below) of the rolls, maximising de-aeration and compaction of the SB-207266 or its salts, compared to smooth rolls,
35 for this particular drug.

During roller compaction, pressure, e.g. hydraulic pressure, is applied to one or both of the rolls, usually to the moveable-axis roll (floating roll), in a direction so as to urge the rolls together. By this means, the compaction pressure is delivered to the
40 rolls. The powder fed towards the roll gap rubs against the roll surfaces rotating towards the roll gap and is then drawn into the "nip angle area" or "nip zone" near

the roll gap where pre-densification takes place. The powder then passes between the rolls and receives the compaction pressure delivered to the rolls; the powder is thereby compacted (densified).

- 5 During roller compaction, the pre-granulation powder to be compacted is preferably fed into the roll gap by a rotating screw feed (e.g. auger screw feed) adjacent and directed towards the rolls. In one embodiment, the rolls can be substantially horizontal and substantially level with each other and a "vertical screw feed" positioned above and directed towards the rolls can be used. In another
- 10 embodiment, the rolls can be substantially horizontal and positioned one above the other, and a "horizontal screw feed" substantially level with and directed towards the roll gap can be used.

- 15 An optional preliminary screw feed, e.g. a horizontal screw feed, can be used to meter the product (the pre-granulation blend containing drug) from an inlet hopper into a pre-compression (pre-compaction) stage. The preliminary screw feed speed (e.g. horizontal preliminary screw feed speed) is typically from 0 to about 62 revolutions per minute (rpm) and/or preferably is at least about 10 rpm or at least about 15 rpm or at least about 20 rpm and/or preferably is up to about 40 rpm or up
- 20 to about 62 rpm. The preliminary screw feed speed is more preferably from about 10 rpm to about 62 rpm, or from about 20 rpm to about 62 rpm; still more preferably from about 10 rpm to about 40 rpm or from about 15 rpm to about 40 rpm; for example about 30 rpm (e.g. Example 11), about 17 to about 20 rpm (e.g. Example 12), or about 20 rpm (e.g. Example 13).

- 25 A main screw feed adjacent the rolls (downstream from any optional preliminary screw feed), preferably a vertical main screw feed, is preferably used e.g. to perform pre-compression and/or de-aeration (pre-compaction) of the pre-granulation powder and to feed the powder to the rolls. The main screw feed speed (e.g. vertical main
- 30 screw feed speed) can for example be up to 600 rpm but is typically from 0 to about 270 rpm, preferably from about 30 to about 270 rpm or from about 30 to about 100 rpm, more preferably from about 40 to about 90 rpm. For example, the main screw feed speed can be about 100 rpm, or about 70 rpm (e.g. Example 11), or about 49 to about 53 rpm (e.g. Examples 12 and 13). The main screw feed speed is important
- 35 for good compaction as this feed delivers material directly to the rolls.

- An example of a roller compactor comprising rolls which are substantially horizontal and substantially level with each other, a vertical main screw feed positioned above, adjacent and directed towards the rolls, and upstream of the
- 40 vertical main feed a horizontal preliminary screw feed is: for example the

Fitzpatrick Chilsonator IR220 Roller Compactor available from Fitzpatrick Company (described in more detail in step 2 of Example 11 and shown in Fig. 5).

5 Where a preliminary screw feed and main screw feed are both used, the ratio of the preliminary screw feed speed to the main screw feed speed is typically from 1 : 30 to 1 : 1 or from 1 : 10 to 1 : 1.2, preferably from 1 : 5 to 1 : 1.5, more preferably from 1 : 4 to 1 : 1.5, most preferably from 1 : 3.5 to 1 : 2. This ratio helps with smooth flow of material from the hopper through preliminary feed and main feed to the rolls, without too much or too little material accumulating between the two feeds.

10 The flow of drug-containing material thorough one or more feeds and into the rolls can optionally be assisted by formation of a vacuum, e.g. by vacuum connection to one or more of the feeds, in particular by vacuum connection to the (main) screw feed which feeds material directly to the rolls. This assists in de-aeration and pre-compaction, an e.g. can be useful for high intragranular concentrations of the present drug (the SB-207266 or the salt thereof) which has a low density.

20 The roll pressure can for example be from about 2000 to about 20000 pounds per linear inch (pli) (from about 3.51 to about 35.1 kN / cm), but is typically from about 2000 to about 16500 pounds per linear inch (pli) (from about 3.51 to about 28.93 kN / cm). The roll pressure is suitably from about 8000 to about 16500 pli or from about 8000 to about 20000 pli (from about 14.0 to about 28.93 kN / cm or from about 14.0 to about 35.1 kN / cm), for example about 8000 pli (about 14.0 kN / cm). More preferably, the roll pressure is from about 20 kN / cm to 28.93 kN / cm, and is 25 ideally about 24 to about 26 kN / cm (e.g. see Examples 11-13).

30 The roll speed can be typically from 0 to about 17 rpm, but is suitably from about 1.5 rpm to about 17 rpm or about 1.5 rpm to about 10 rpm, for example about 10 rpm. Slow roll speeds are found to increase the dwell time and increase drug compaction desirably, but too slow speeds can risk jamming the drug-containing material in the rolls. So, preferably, the roll speed is about 1.5 rpm to about 7 rpm, more preferably about 2 rpm to about 6 rpm, still more preferably about 2.5 rpm to about 5.5 rpm, most preferably about 3 to about 5 rpm (e.g. see Examples 11-13).

35 Perhaps due to the low density of the drug (SB207266 or salt), it has been found (e.g. in going from Example 12 to Example 11) that as the drug concentration in the pre-granulation blend increases, the flow rate through the screw feed(s) decreases. In this case, to obtain an ideal compact it is preferable to increase the preliminary screw feed speed and/or the main screw feed speed to provide an ideal material feed 40 rate to the rolls, and/or to increase the dwell time in the rolls. Therefore, in particular when the SB-207266 or the salt thereof is present in the granules (i.e.

during dry granulation) in at least 22% or at least 27% or at least 32% or at least 35% of the granules (intragranular ingredients), then:

- preferably the preliminary screw feed speed, if such a feed is present, is at least about 20 rpm or at least about 25 rpm or at least about 30 rpm, e.g. from about 20 rpm to about 62 rpm, still more preferably from about 25 rpm to about 62 rpm or from about 25 rpm to about 40 rpm, for example about 30 rpm (e.g. Example 11 and 14); and/or
- preferably the main screw feed speed (e.g. vertical main screw feed speed) is at least about 56 rpm or at least about 60 rpm or at least about 65 rpm or or at least about 70 rpm, for example from about 56 rpm either to about 600 rpm or to about 270 rpm, and is more preferably from about 56 to about 100 rpm or from about 60 to about 90 rpm, and most preferably is from about 60 to about 80 rpm, for example from about 60 to about 70 rpm (e.g. Example 11 and 14); and/or
- preferably the roll speed is up to about 5 rpm or up to about 4 rpm or up to about 3.5 rpm and/or preferably is at least about 1.5 rpm; more preferably the roll speed is from about 1.5 rpm to about 4 rpm, still more preferably about 2 rpm to about 4 rpm, most preferably about 2.5 rpm to about 3.5 rpm, e.g. about 3 rpm (e.g. see Examples 11 and 14).

- 20 The roll gap can for example be about 0.5 to about 2 mm, e.g. about 0.7 to about 1.3 mm.

The roller-compacted mixture as it exits the rollers is called a "compact", "flake" or "ribbon".

- 25 Preferably, the ribbon density is from about 1.0 to about 1.5 g / cc (g/ml).

- The granules formed by the dry granulation process are preferably milled to a particle size suitable for use in tablets or capsules. Preferably, e.g. for roller compaction, the compact (flake, ribbon) exiting from the rollers (rolls) is milled to a particle size suitable for use in tablets or capsules, e.g. using a comminuting mill. For example, the granules can be milled such that they pass through sieve or screen with a 0.110 inch (2.80 mm), 0.097 inch (ca. 2.46 mm), 0.093 inch (2.36 mm), 1.70 mm, 0.065 inch (1.65 mm), 0.063 inch (1.60 mm), 0.055 inch (1.40 mm), 0.032 inch (0.81 mm), 500 μ m, or 250 μ m hole size. The granules can be passed through such a sieve or screen during or after milling. Preferably, the seive has a 0.110 inch (2.80 mm) to a 0.032 inch (0.81 mm) hole size, more preferably a 0.097 inch (ca. 2.46 mm) to 0.055 inch (1.40 mm) hole size or a 0.097 inch (ca. 2.46 mm) to 0.063 inch (1.60 mm) hole size; this is best e.g. for tablets incorporating the granules.

40

In use, the mill, e.g. comminuting mill, can for example be rotating at 1000 to 10000 rpm or 3000 to 8000 rpm, e.g. about 5000 rpm.

- 5 A preferable comminuting mill is one with hammers and/or knives. As known to the skilled person, this type of comminuting mill comprises a chamber with an entry port (usually upwardly positioned) for entry of the granules, a sieve or screen (usually downwardly-positioned) for exit of milled granules, and disposed therebetween in the chamber a rotatable spindle projecting from which are a plurality of generally radially disposed blades which generally have a sharp or
- 10 "knife" edge as one rotationally-directed edge and a flat or "hammer" edge as the other opposed rotationally-directed edge. One example is shown in the bottom part of Fig. 6, wherein the spindle (rotatable in either direction) is 18, the knives are 20, the hammers 22, and the sieve / screen is 24. Depending on the direction of rotation of the spindle, the "knife" edges ("knives") and/or the "hammer" edges ("hammers")
- 15 of the spindle blades are "forward" (i.e. form the leading edge which during rotation impacts the granules/particles in the mill chamber) – usually it is knives forward or hammers forward. Optionally the mill can be a comminuting mill with "hammers forward", but preferably the mill is a comminuting mill with "knives forward". The "knives forward" mode tends to control the granule particle size more (e.g. less
- 20 fines) and is generally better for tablets. For example, a FitzMill L1A (as described in Example 1) comminuting mill (e.g. available from Fitzpatrick, see Example 1 for address), with hammers and/or knives forward, preferably using a 0.065 inch or 0.093 inch (2.36 mm) screen, and preferably rotating at 5000 rpm, can be used.
- 25 Another alternative type of mill is a "rasping mill". This mill comprises a rotor comprising a central rotatable or oscillatable shaft attached (e.g. by generally radial struts) to a plurality of bars or members directed generally in the direction of the central shaft axis but spaced apart from the central shaft. The bars are generally all spaced apart from the central shaft axis by approximately the same distance. This
- 30 mill also comprises usually a curved "rasping screen" which is spaced apart from and radially-outside the rotor bars (usually spaced closely to the bars) and capable in use of sifting or rasping the granules between the rotating or oscillating bars and the rasping screen thereby to reduce their particle size. The rasping screen usually has generally part-circular cross-section and is co-axial with the central rotor shaft;
- 35 and/or can be of the hole size as described elsewhere.

Another alternative type of mill is a rotor-granulator (oscillating granulator).

- 40 Another alternative type of comminuting mill can comprise a frustoconical screen (e.g. 0.093 inch (2.36 mm), 1.70 mm, 0.065 inch (1.65 mm), 0.055 inch (1.40 mm), 0.032 inch (0.81 mm), or 500 μ m hole size) forming the wall of the mill and a

- coaxial axially-rotatable frustoconical impeller closely-spaced to the screen to crush granules poured into the gap between screen and the rotating impeller. Once crushed to the necessary size, the granules can escape through the holes in the screen.
- 5 Optionally, the mill can be integral with the roller compactor, e.g. as shown in Fig. 6.
- 10 Whatever type of mill is used, it is preferable that the tapped density of the dry granulated (e.g. roller compacted) and milled granules is about 1.0 to about 1.5 g/cc (g/ml) and/or about 0.8 to about 1.3 g/ml, more preferably (e.g. for better dissolution) about 0.8 to about 1.2 g/ml, still more preferably about 1.0 to about 1.2 g/ml.
- 15 Optionally, all the milled material can be used during formation of the pharmaceutical composition (e.g. tablet or capsule). Alternatively and preferably, the milled granules can be "classified", that is a portion thereof with a predetermined particular particle size range can be separated (selected) e.g. for incorporation into the composition, by excluding material above a predetermined particle size (e.g. by
- 20 sieving) and/or by excluding material below a predetermined particle size (e.g. by sieving). For example, the milled granules can be passed through two (or more) sieves of progressively decreasing hole size, and e.g. for 2 sieves the material passing through the first sieve (e.g. a 2.00 or 1.00 or 0.85 or 0.81 mm sieve) but retained by the second sieve (e.g. a 75 or 106 or 150 or 180 micron (μm) sieve) can
- 25 be selected e.g. for incorporation into the composition. The large granules retained by the first sieve and/or the small granules passing through the second sieve can optionally be recycled e.g. by feedling them into the pre-granulation stage / hopper.
- 30 The milled and/or "classified" granules can have the particle size distribution as hereinafter described.
- 35 Preferably, after formation of the granules (e.g. after roller compaction) and optional milling to a suitable size, the granules are then (i) optionally mixed with one or more pharmaceutically acceptable excipients (extragranular excipients) and (ii) optionally compressed into tablets or filled into capsules. Such extragranular excipient(s) preferably include a disintegrant and/or a lubricant, and/or optionally include a compression aid and/or a filler(diluent) and/or a binder, e.g. as defined herein.

Preferred composition features of the first, second, third and fourth aspects of the invention

- 5 Preferably, the granules contain one or more pharmaceutically acceptable intragranular excipients.
- 10 Preferably, 90% or more or 95% or more by weight, or substantially all or all, of the SB 207266 or the salt thereof is present in the granules obtainable or prepared (formed) by the dry granulation process.
- 15 Preferably the pharmaceutical composition is orally administrable (capable of being administered orally), e.g. orally administrable to a human.
- 20 Preferably the pharmaceutical composition is a tablet(s) (for example a swallow tablet), or the invention can be a capsule containing the pharmaceutical composition. The tablet(s) can for example be round in major cross-section, but preferably, the tablet(s) is/are oval in major cross-section (longitudinal cross-section).
- 25 Preferably, 50% or more by weight or by volume of the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size of: ≥ 75 microns (micrometres) e.g. 75 to 1000 or 75 to 500 microns, more preferably ≥ 100 microns (micrometres) e.g. 100 to 1000 or 100 to 500 microns, more preferably ≥ 106 microns e.g. 106 to 1000 or 106 to 500 microns, more preferably ≥ 150 microns e.g. 150 to 1000 or 150 to 500 microns, still more preferably ≥ 200 microns e.g. 200 to 1000 or 200 to 500 microns.
- 30 Preferably, the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size defined by a "D50", or median particle size, e.g. by weight (DM50) or by volume (DV50), of ≥ 100 microns or one of the other above-specified preferred size ranges.
- 35 Preferably, 70% or more by weight or by volume of the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size of: ≥ 40 microns e.g. 40 to 1000 or 40 to 500 microns, preferably ≥ 50 microns e.g. 50 to 1000 or 50 to 500 microns, more preferably ≥ 53 microns e.g. 53 to 1000 or 53 to 500 microns, still more preferably ≥ 63 microns e.g. 63 to 1000 or 63 to 500 microns, most preferably ≥ 75 microns e.g. 75 to 1000 or 75 to 500 microns.
- 40 Preferably, 90% or more by weight or by volume of the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size of: ≥ 10 microns (micrometres) e.g. 10 to 1000 microns, more preferably ≥ 20 microns e.g. 20 to 1000 or 20 to 500 microns, still more preferably ≥ 50 microns e.g. 50 to 1000 or 50 to 500 microns, yet more preferably ≥ 53 microns e.g. 53 to 1000 or 53 to 500 microns, most preferably ≥ 75 microns e.g. 75 to 500 microns. Preferably, the granules including the SB 207266 or

salt thereof have a particle size defined by a "D10", e.g. by weight (DM10) or by volume (DV10), of ≥ 10 microns or one of the other above-specified preferred size ranges. As an alternative definition, preferably 10% or less by weight or by volume of the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size of: ≤ 10 microns (micrometres), more preferably ≤ 50 microns, still more preferably ≤ 75 microns.

Compositions of the invention containing granules with the above-mentioned medium to large particle sizes are generally less cohesive, flow better, and usually are well or acceptably well compressible into tablets, and are thus less likely to cause the above-mentioned formulation problems. A large percentage of particles with particle sizes of less than 75 or 100 microns might for example lead to tablet-compression and/or uniformity problems, and a large percentage of particles with particle sizes of more than 1000 microns might cause dissolution problems.

Preferably, 50% or more by weight or by volume of the particles of the SB 207266 or salt thereof (e.g. before forming into granules and/or after granule formation; e.g. within the granules) have a particle size of ≤ 75 microns (micrometres), more preferably ≤ 50 or ≤ 53 or ≤ 63 microns, still more preferably ≤ 20 microns, even more preferably ≤ 10 microns, most preferably ≤ 8 microns. In other words, this means that preferably the particles of the SB 207266 or salt thereof (e.g. before forming into granules and/or after granule formation; e.g. within the granules) have a particle size defined by a "D50", or median particle size, e.g. by weight (DM50) or by volume (DV50), of ≤ 75 microns or ≤ 50 or ≤ 53 or ≤ 63 microns or one of the other above-specified preferred size ranges.

Preferably, 10% or more by weight or by volume of the particles of the SB 207266 or salt thereof (e.g. before forming into granules and/or after granule formation; e.g. within the granules) have a particle size of ≤ 20 microns (micrometres), more preferably ≤ 10 microns, still more preferably ≤ 5 microns, even more preferably ≤ 2.5 microns, most preferably ≤ 2 microns. In other words, this means that preferably the particles of the SB 207266 or salt thereof (e.g. before forming into granules and/or after granule formation; e.g. within the granules) have a particle size defined by a "D10", e.g. by weight (DM10) or by volume (DV10), of ≤ 20 microns or one of the other above-specified preferred size ranges.

Preferably, 90% or more by weight or by volume of the particles of the SB 207266 or salt thereof (e.g. before forming into granules and/or after granule formation; e.g. within the granules) have a particle size of ≤ 100 microns (micrometres), more preferably ≤ 75 or ≤ 53 or ≤ 50 microns, still more preferably ≤ 20 microns. In other words, this means that preferably the particles of the SB 207266 or salt thereof

23

(e.g. before forming into granules and/or after granule formation; e.g. within the granules) have a particle size defined by a "D90", e.g. by weight (DM90) or by volume (DV90), of ≤ 100 microns, more preferably ≤ 75 or ≤ 53 or ≤ 50 microns, still more preferably ≤ 20 microns.

5

As discussed above, SB 207266 or salts with such small particle sizes are the ones most likely to give the problems above-mentioned, and are most likely to benefit from the present invention.

- 10 In general, particle sizes (D50, D10, D90, et al.) can be measured by sieving with one or more sieves (e.g. for granules before further processing into tablets, and/or for measuring the powder inside capsules). Suitable sieves include 53, 63, 75, 90, 106, 125, 150, 180, 212, 250, 300, 355, 425, 500, 600, 630, 710, 810, or 850 micron (μm) sieves, or 1.00, 1.18, 1.40, 1.60, 1.65, 1.70, 2.00, 2.36, 2.46, 2.80, 3.35, or 4.00
- 15 mm sieves.

- Alternatively, particle sizes can be measured by laser diffraction, also known as low angled laser light scattering (LALLS). Laser diffraction is based on the angular distribution of scattered light. Laser diffraction is known to the skilled person and
- 20 can use an algorithm based on a Fraunhofer or Mie optical model also known to the skilled person. Further details of the laser diffraction technique can be found in: Clive Washington, "Particle Size Analysis in Pharmaceuticals and Other Industries, Theory and Practice", Ellis Horwood Limited, 1992, see in particular Chapter 6, p.109-133, details of which are hereby incorporated by reference. The Fraunhofer
- 25 calculation is described therein and is commonly performed by the software analysis package provided as part of commercially available laser diffraction apparatus e.g. as now described. Suitable laser diffraction apparatus include (a) the Malvern Mastersizer S, obtainable from Malvern Instruments Limited, Enigma Business Park, Grovewood Road, Malvern, Worcestershire WR14 1XZ, United Kingdom, email: www.malvern.co.uk; and (b) the Sympatec HELOS/QUIXEL, obtainable from Sympatec UK and Ireland, Bury Business Centre, Kay Street, Bury BL9 6BU, United Kingdom, email: sympatec.uk@btinternet.com.
- 30

- Alternatively, particle sizes can be measured directly, (for example optically e.g. by
- 35 microscope, or otherwise), particularly in a tablet. For example, particle sizes can be so measured in a section through the tablet (for example obtained by breaking or cutting a tablet into 2 pieces and observing the cross-sectional face); diameters of specific particles can be measured which enables an estimation of the particle size distribution by volume and thence by weight.

40

Particle size analysis methods typically assume sphericity of particles in the calculation of the distribution. In cases where non-spherical particles are analysed,

skilled interpretation is required to understand the influence that shape may have on skewing the size distribution. Particle sizing techniques that utilise images of the particles such as microscopy can, however, accurately infer particle shape and size, though typically size would still be expressed assuming sphericity.

5

Preferably, the SB 207266 or salt thereof (e.g. the HCl salt) is of a form obtainable by, e.g. preferably is made by, a process in which the SB 207266 or salt (e.g. HCl salt) is dissolved in a C₁₋₄alcohol to form a solution and is crystallised from the solution by addition of a C₅₋₁₀ hydrocarbon (e.g. hexane and/or heptane e.g. n-heptane) and/or a solvent containing a C₅₋₁₀ hydrocarbon (e.g. hexane and/or heptane e.g. n-heptane). The C₁₋₄alcohol can comprise or is: methanol, propanol (e.g. isopropanol), butanol (e.g. n-butanol or t-butanol), and/or ethanol or an ethanol-containing solvent such as industrial methylated spirits (IMS, e.g. ethanol containing ca. 1% methanol). Ethanol or an ethanol-containing solvent is preferred. Such processes often form SB 207266 or salts with small particle sizes - at least for the HCl salt - which products are most likely to give the problems above-mentioned, and are which most likely to benefit from the present invention.

20 Preferably, the N-[(1-n-butyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof comprises (e.g. is) the hydrochloride salt of SB 207266 (SB 207266-A), more preferably the needle-shaped crystalline form of the hydrochloride salt of SB 207266. The needle-shaped crystalline form can e.g. optionally be as described above, and/or can e.g. be substantially as shown in one or more of Figures 1, 2 and 3 in particular Fig. 3 and/or substantially as described in Description 2, and/or can e.g. be defined by >50% of the crystals by number or by volume or weight being needle-shaped or otherwise elongated; and/or can e.g. be defined by >50% of the crystals by number or by volume or weight being <75 µm or <100 µm or <200 µm in length and/or <10 µm or <25 µm in width. The needle-shaped crystalline form is a substantially anhydrous (e.g. anhydrous) crystal form of SB-207266-A. So the SB-207266-A preferably comprises (e.g. 70% or more or 80% or more or 90% or more is), or consists essentially of or is, a substantially anhydrous or anhydrous crystalline form thereof. The water of hydration content can be measured by known methods such as the Karl Fischer method (e.g. as described in the US Pharmacopeia, (e.g. 1990 edition, pages 1619-1621) or as described in the European Pharmacopeia (e.g. 2nd edition, 1992, part 2, 16th fascicule at v. 3.5.6-1). The hydrochloride salt of SB 207266 (e.g. the needle-shaped and/or anhydrous crystalline form) preferably has an infrared (IR) spectrum

- (nujol mull) substantially as shown in Fig. 4; and/or has an infrared (IR) spectrum (nujol mull) with three, four, five, six or more (e.g. all) of the following peaks 3423, 3044, 2502, 1628, 1582, 1502, 1531, 1184, 748 cm^{-1} (some peak variation is allowed, e.g. $\pm$ about 2 cm^{-1} or $\pm$ about 1 cm^{-1}); and/or has an infrared (IR) spectrum (nujol mull) with three, four, five or more (e.g. all) of the following peaks 1628, 1582, 1502, 1531, 1184, 748 cm^{-1} (some peak variation is allowed, e.g. $\pm$ about 2 cm^{-1} or $\pm$ about 1 cm^{-1}). See e.g. Description 2 for a description of Fig. 4.

- Preferably, the SB 207266 or salt thereof is present in the composition and/or in the granules in at least 3.5 weight %, more preferably in at least 4 weight % or at least 4.4 weight % or at least 5 weight % or at least 6 weight % or at least 7 weight % or at least 8 weight % or at least 11 weight % or at least 15 weight % or at least 20 weight %, by weight of the composition and/or by weight of the granules respectively.
- Preferably, the SB 207266 or salt thereof is present in the composition and/or in the granules in up to 95 weight %, more preferably up to 70 weight % or up to 60 weight %, most preferably up to 50 weight % or up to 40 weight %, by weight of the composition and/or by weight of the granules respectively. Most preferably, the SB 207266 or salt thereof is present in the composition and/or in the granules in 4.4-95 or 6-95 or 6-88% or 11-70% or 11-60% or 15-60%, by weight of the composition and/or by weight of the granules respectively. For example, e.g. from Examples 1-9, the SB 207266 or salt thereof is present in the composition in from 4.4 wt% to 35.2 wt%. These preferred percentages are calculated as the actual weight of the SB 207266 or the salt thereof including any counterions or added-acids (e.g. HCl for the HCl salt) which are present.

- For example, for every 250mg of weight of composition (e.g. for every 250 mg coated or uncoated tablet weight), the composition ideally comprises: about 10 to about 150 mg or about 11 to about 150 mg (e.g. 10, 11, 22, 27.5, 33, 44, 55, 82.5, 88, 110 or 132 mg) of the SB 207266 or the salt thereof such as the hydrochloride salt (calculated as the actual weight including counterions or added-acids); or about 10 to about 120 mg (e.g. 10, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 80, 100 or 120 mg) of the SB 207266 or salt thereof (calculated as the free base).

- Preferably, the composition is in a unit dose form (preferably a tablet or capsule, e.g. a 250 mg tablet by uncoated tablet weight). In this case, preferably a unit dose form (e.g. a tablet or a capsule) being or comprising the composition comprises: about 10 to about 150 mg, or about 11 to about 150 mg, or 44 to 132 mg, or 44 to 110 mg, or 82.5 to 110 mg (e.g. 10, 11, 22, 27.5, 33, 44, 55, 82.5, 88, 110 or 132 mg, preferably 55 or 88 mg) of the SB 207266 or the salt thereof such as the hydrochloride salt (calculated as the actual weight including counterions or added-acids). Preferably,

25

76

a unit dose form (e.g. a tablet or a capsule) being or comprising the composition comprises: about 10 to about 120 mg, or 40 to 120 mg, or 40 to 100 mg, or 75 to 100 mg (e.g. 10, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 80, 100 or 120 mg, preferably 50 or 80 mg) of the SB 207266 or the salt thereof (calculated as the free base).

5

Preferably, the granules containing the SB 207266 or salt thereof also contain a filler (diluent). Mixing the filler with the SB 207266 or salt thereof before granulation often aids formation of granules. Granulating pure SB 207266 or a salt can be difficult.

10

Preferably, the filler (diluent) is abrasive. This helps to alleviate the cohesiveness of the SB 207266 or salt, and aids the flowability of the granules.

15

Preferably, the filler is brittle (as opposed to elastic or plastic). Brittleness can be determined by tests known to the skilled man such as compaction simulation tests which for example determine Young's modulus of the filler.

20

Preferably, the filler (diluent) is insoluble, practically insoluble, very slightly soluble or slightly soluble (more preferably insoluble or practically insoluble) in a/the granulating solvent, e.g. water and/or ethanol and/or isopropanol. The terms "practically insoluble", "very slightly soluble" and/or "slightly soluble" can be as defined in the British Pharmacopoeia, the European Pharmacopoeia and/or the US Pharmacopoeia. "Practically insoluble" according to the British Pharmacopoeia 1999 (page 11) means that at least 10 litres of the solvent is required to dissolve 1 gram of the filler / solute (e.g. at ambient temperature, e.g. 15 or 20 or preferably 25 °C). "Very slightly soluble" according to the British Pharmacopoeia means that at least 1 litre and up to 10 litres of the solvent is required to dissolve 1 gram of the filler / solute (e.g. at 25 °C). "Slightly soluble" according to the British Pharmacopoeia means that at least 100 ml and up to 1 litre of the solvent is required to dissolve 1 gram of the filler / solute (e.g. at 25 °C). "Soluble" according to the British Pharmacopoeia 1999 means that from 10 to 30 ml of the solvent is required to dissolve 1 gram of the solute at ambient temperature (e.g. 15 to 25 °C). "Freely soluble" according to the British Pharmacopoeia means that from 1 to 10 ml of the solvent is required to dissolve 1 gram of the solute (e.g. at 25 °C). "Very soluble" according to the British Pharmacopoeia means that less than 1 ml of the solvent is required to dissolve 1 gram of the solute (e.g. at 25 °C).

35

Preferably, the filler comprises (e.g. is) any pharmaceutically acceptable metal (e.g. calcium or magnesium) salt which is insoluble, practically insoluble, very slightly soluble or slightly soluble (preferably insoluble) in water and/or ethanol. The salt can for example be a phosphate, hydrogen phosphate, carbonate, hydrogen carbonate

40

26

27

or lactate salt. Such insoluble-to-slightly soluble salts include calcium phosphate, dibasic calcium phosphate (calcium hydrogen phosphate), calcium carbonate, magnesium carbonate, magnesium phosphate, calcium lactate (e.g. the pentahydrate), etc.; so the filler can comprise (e.g. is) one or more of these salts.

5

Preferably, the filler comprises (e.g. is) dibasic calcium phosphate (i.e. dicalcium phosphate, calcium hydrogen phosphate, CaHPO_4). More preferably, the filler comprises (e.g. is) dibasic calcium phosphate hydrate e.g. dihydrate (i.e. calcium hydrogen phosphate hydrate, e.g. the dihydrate or $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Anhydrous

10

dibasic calcium phosphate can also be used. CaHPO_4 , e.g. hydrated or anhydrous, is abrasive and helps to alleviate the cohesiveness of the SB 207266 or salt; and it is insoluble in water. Alternatively or additionally, the filler can comprise calcium phosphate, i.e. tribasic calcium phosphate, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Calcium hydrogen phosphate can act as a flow aid e.g. during dry granulation; it generally aids roller compaction,

15

and it is dense.

Optionally, a fine grade filler (having a mean or median particle size of ca. 5 to 30 μm , for example 5 to 20 μm or about 9 to about 15 μm) can be used. For example, fine grade CaHPO_4 (dihydrate or anhydrous) such as CalipharmTM, e.g. Calipharm D (dihydrate) or Calipharm A (anhydrous), as disclosed e.g. in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edn, 2000; or fine grade $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ can optionally be used.

20

However, it is preferable to use a coarse grade filler, i.e. filler having a mean or median particle size of: ≥ 50 or ≥ 53 or ≥ 100 or $\geq 106 \mu\text{m}$, and/or ≤ 425 or ≤ 300 or ≤ 250 or $\leq 200 \mu\text{m}$, e.g. 53-300 μm or 106-300 μm or 106-250 μm), for example: coarse grade CaHPO_4 dihydrate such as EmcompressTM or DI-TABTM (av. particle size = ca. 180 μm), or coarse grade CaHPO_4 anhydrous such as Emcompress AnhydrousTM or A-TABTM (av. particle size = ca. 136 and ca. 180 μm respectively), as disclosed e.g. in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edn, 2000. EmcompressTM and Emcompress AnhydrousTM is available from Penwest Pharmaceuticals Co. at 801 First Street S.W., P.O. Box 99, Cedar Rapids, IA., USA, or at 2981 Route 22, Patterson, N.Y. 12563, USA. DI-TABTM and CalipharmTM is available from Rodia at: Rhodia Inc., 259 Prospect Plains Road CN 7500, Cranbury, USA 08512-7500, or at Rhodia Organique, 190 avenue Thiers, 69457 Etoile Part-Dieu, France.

30

35

27

78

The filler is preferably present in up to 95% by weight of the granules, and/or up to 85% or up to 70% or up to 60% by weight of the composition and/or by weight of the granules. Preferably, the filler is present in ≥ 15 wt% or ≥ 20 wt% or ≥ 30 wt% of the composition and/or by weight of the granules. For example, the filler is preferably present in from 15 to 85% or from 15 to 70% by weight of the composition and/or by weight of the granules. For example (e.g. from Examples 1-8 or Example 9), the filler can be present in from 33.8% to 64.6% and/or from 38.8% to 69.6% by weight of the composition. Preferably, the filler comprises from about 10 to about 90% by weight of the granules. Preferably, the filler is at least partly (e.g. wholly) intragranular.

Preferably, the weight ratio of the filler (e.g. as herein defined) to the drug (i.e. the SB-207266 or the pharmaceutically acceptable salt thereof) in the composition and/or in the granules is at least 1:3, preferably at least 1:2.5 or at least 1:2 or at least 2:3; and/or is preferably $\leq$ about 10:1 or $\leq 5:1$ or $\leq 3:1$. For example, the weight ratio of the filler to the drug in the granules can preferably be from 1:3 to about 10:1 (e.g. from 1:3 to 10:1) or from 1:2 to about 10:1 (e.g. from 1:2 to 10:1), e.g. from 2:3 to 10:1 or from 1:3 to 3:1 or from 1:2 to 3:1 or from 2:3 to 3:1. Suitably, the weight ratio of the filler to the drug in the composition and/or in the granules is as hereinabove defined, wherein the filler comprises (e.g. is) one or more of calcium phosphate, calcium hydrogen phosphate (e.g. hydrate and/or anhydrous), calcium carbonate, magnesium carbonate, magnesium phosphate and calcium lactate (e.g. pentahydrate); more preferably the filler comprises (e.g. is) calcium phosphate and/or calcium hydrogen phosphate (e.g. hydrate and/or anhydrous).

The filler (e.g. as herein defined, e.g. CaHPO_4) can be intragranular, extragranular, or part-intragranular and part-extragranular; see e.g. Examples 1-3 for CaHPO_4 . Preferably, at least part of (i.e. some or all of, e.g. 50% or more or 70% or more or 90% or more thereof) the filler is intragranular, e.g. see Examples 2-9. More preferably the filler is wholly intragranular, e.g. see Example 2, Examples 4-10 modifying Example 2, and Examples 11-16. If the filler is at least partly present intragranularly (i.e. during the dry granulation process), then preferably the intragranular ratio of filler to drug (i.e. the ratio during dry granulation) is from about 1:10 to about 10:1, preferably at least 1:3 or at least 1:2 or at least 1:2.5 or at least 2:3 or $\geq 1:1$, and/or is preferably $\leq 5:1$ or $\leq 3:1$. More preferably, the intragranular ratio of filler to drug, i.e. the ratio during dry granulation, is from 1:3 to about 10:1 (e.g. from 1:3 to 10:1) or from 1:2 to about 10:1 (e.g. from 1:2 to 10:1) or from 1:3 to 3:1, for example from 1:1 to about 10:1 or from 1:2 to 3:1 or from 1:1 to 3:1.

28

29

Preferably, the composition includes an excipient which acts as a compression aid, for example comprising or being microcrystalline cellulose (MCC). The compression aid is preferably present in at least 3 weight % (wt%) or at least 5 wt% and/or ≤ 60 wt% or ≤ 50 wt% or ≤ 30 wt% by weight of the composition and/or by weight of the granules, more preferably at least 10 wt% or at least 15 wt% by weight of the composition and/or by weight of the granules, still more preferably 10-50 wt% or 15-50 wt% or 15-30 wt% (e.g. about 20 wt%) by weight of the composition and/or by weight of the granules.

10 Preferably, the compression aid comprises (e.g. is) microcrystalline cellulose (MCC) having a nominal mean particle size of about 25 μm to about 150 μm , more preferably about 50 μm to about 100 μm . Suitable grades of MCC include Avicel PH-102 (nominal mean particle size of about 100 μm) and Avicel PH-101 (nominal mean particle size of about 50 μm) available from FMC Corporation.

15 Alternatively, mannitol and/or lactose (e.g. compressible lactose, e.g. anhydrous lactose or spray-dried lactose) could be used as the compression aid. Such compression aids, which could also be classified as fillers, are classified as compression aids for the purposes of this patent specification. CaHPO_4 and similar metal salts (e.g. as described above) are classified as fillers.

"Compression aid" means an excipient which aids in overall compressibility, for example during the dry granulation process and/or during any compression into tablets. For example, MCC acts to help plastic deformation when tableting, and aids roller compaction.

The compression aid can be present inside the granules (i.e. intragranular) and/or outside the granules (i.e. extragranular). The compression aid can be present inside (intragranular) and/or outside (extragranular) the granules of the composition.

30 Preferably, the compression aid is at least partly (e.g. wholly) intragranular.

Preferably, the intragranular weight ratio, i.e. the weight ratio during the dry granulation process, of the filler (e.g. as herein defined e.g. calcium hydrogen phosphate) to the compression aid (e.g. microcrystalline cellulose such as Avicel PH-102 or PH-101) is $\geq 15:1$ or $\geq 7:1$ or $\geq 5:1$ or $\geq 4:1$ or $\geq 3:1$ or $\geq 5:2$, and/or is preferably $\leq 1:3$ or $\leq 1:2$ or $\leq 2:3$ or $\leq 1:1$ or $\leq 3:2$. For example, the intragranular weight ratio of the filler to the compression aid can be from 7:1 to 1:2, preferably from 5:1 to 2:3, more preferably from 4:1 to 1:1, still more preferably from 3:1 to 3:2 or from 5:2 to 3:2, and most preferably about 2 : 1 (e.g. from 2.2 : 1 to 1.8 : 1, from 2.1 : 1 to 2.0 : 1, or from 2.07 : 1 to 2.04 : 1).

Optionally, the composition can include a binder. The binder acts to bind the drug (SB207266 or a salt thereof) onto the other intragranular ingredients, increasing the strength of the granules so that for example when compressed they form stronger bonds. The binder is preferably a cellulosic binder for example comprising or being

5 hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) (e.g. low viscosity HPMC such as Pharmacoat 603, made by Shinogi, Japan). Other possible cellulosic binders can include hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxyethylcellulose (HEC), hydroxymethylcellulose (HMC), methyl cellulose (e.g. low to medium viscosity), ethyl cellulose, etc. Another suitable binder includes povidone

10 (polyvinylpyrrolidone, PVP; this is an essentially linear, non-crosslinked polymer, see Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edn, 2000), for example K25, K30, K60 or K90 grade povidone and/or povidone having about 50,000 to about 1,000,000 molecular weight. The binder can preferably be present in about 1 to about 10 weight % of the composition, for example about 2.5 to about 10 weight %

15 or about 1 to about 5 weight % (e.g. about 5 wt%) of the composition. HPMC is preferably present in about 5 wt%. The binder can be present inside (intragranular) and/or outside (extragranular) the granules of the composition (the intragranular and extragranular options do not exclude the possibility that a portion of the binder is present in the non-stated region).

20 Preferably, however, the composition includes no HPMC binder; more preferably the composition includes no binder (e.g. see Examples 9 and 11-16).

Preferably, the composition includes a disintegrant (e.g. tablet disintegrant) such as

25 sodium starch glycollate (e.g. Primojel or Explotab TM, the latter being available from Penwest Pharmaceuticals Co. at 801 First Street S.W., P.O. Box 99, Cedar Rapids, IA., USA, or at 2981 Route 22, Patterson, N.Y. 12563, USA), croscarmellose sodium (e.g. Ac-Di-Sol TM), or crospovidone (cross-linked polyvinylpyrrolidone). The disintegrant can be preferably present in about 1 to about 10 weight % of the composition, for example about 2.5 to about 10 weight %

30 or or about 3.7 to about 10 weight % or about 5 to about 10 weight % or about 1 to about 5 weight % (e.g. about 5 wt%) of the composition. Sodium starch glycollate is preferably present in about 5 wt%. The disintegrant can be present inside (intragranular) and/or outside (extragranular) the granules of the composition (the

35 intragranular option and the extragranular option do not exclude the possibility that a portion of the disintegrant is present in the non-stated region). Preferably, the disintegrant is present at least partly (e.g. wholly) extragranularly.

Preferably, the composition includes a lubricant, for example comprising or being an

40 alkaline earth metal stearate such as calcium stearate or more preferably magnesium stearate. The lubricant can be present in preferably about 0.2 to about 5 weight % or

30

31

more preferably about 0.2 to about 2 weight % or about 0.5 to about 2 weight % (e.g. about 1 wt% or about 2 wt%) by weight of the composition and/or by weight of the granules. Preferably, at least part of the lubricant is present inside the granules (intragranular) (which does not exclude the possibility that a portion of the lubricant is present outside the granules). This allows lubrication during the dry granulation step and minimises process difficulties such as adherence of the granulated ingredients to metal machinery parts in e.g. a roller compactor. More preferably, the lubricant can be present both intragranularly and extragranularly. Optionally, the intragranular lubricant is present in about 1% to about 35%, or about 1% to about 25%, or more preferably about 1% to about 12%, by weight of the granules.

The granules (i.e. the intragranular ingredients) can optionally form about 2% to 99.8% by weight or about 2% to about 99% by weight, for example about 4% to about 95 % by weight or about 4% to about 75% by weight or about 2% to about 75% by weight, of the composition. The granules (i.e. the intragranular ingredients) preferably form from about 50% to 99.8% or from about 75% to 99.8% by weight of the composition. More preferably, the granules form from about 50% to about 99% or from about 75% to about 99% by weight of the composition. For example the granules can form from about 90% to 99.8%, or from about 90% to about 99%, or from about 95% to about 99% by weight of the composition. Alternatively, the granules can form 100% by weight of the composition (i.e. no extragranular excipients).

A fifth aspect of the invention provides a process for preparing a pharmaceutical composition comprising N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients (carriers),

the process comprising:

(a) dissolving the SB 207266 or salt thereof in a C₁₋₄alcohol to form a solution,

(b) crystallising the SB 207266 or salt thereof from the solution by addition of a C₅-C₁₀ hydrocarbon (e.g. hexane and/or heptane) and/or a solvent containing a C₅-C₁₀ hydrocarbon (e.g. hexane and/or heptane), and

(c) forming at least some of the SB 207266 or salt thereof into granules by a dry granulation process.

The C₁₋₄alcohol can comprise or is: methanol, propanol (e.g. isopropanol), butanol (e.g. n-butanol or t-butanol), and/or ethanol or an ethanol-containing solvent such as

31

industrial methylated spirits (IMS, e.g. ethanol containing ca. 1% methanol).
Ethanol or an ethanol-containing solvent is preferred.

32

The dry granulation process and/or excipient(s) can be as described herein.

5

In this fifth aspect of the invention, it is particularly preferable that the SB 207266 or salt thereof comprises (e.g. is) the hydrochloride salt of SB 207266, e.g. the needle-shaped crystalline form thereof.

10

SB 207266 or the salt thereof may conveniently be administered by any of the routes conventionally used for drug administration, for instance, parenterally, orally, topically or by inhalation.

15

Procedures for making the composition and/or tablet and/or capsule may involve mixing, granulating and compressing the ingredients as appropriate to the desired preparation.

The excipient(s)/carriers used in the composition should be "pharmaceutically acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

The pharmaceutically acceptable carrier employed may be, for example, a solid. Exemplary of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and the like. Similarly, the carrier may include time delay material well known to the art, such as glyceryl mono-stearate or glyceryl distearate alone or with a wax.

A wide variety of pharmaceutical forms can be employed. Thus, if a solid carrier is used, the preparation can be tableted, or can be placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form or in the form of a troche or lozenge. The amount of solid carrier will vary widely but preferably is from about 25 mg to about 1 g.

30

Utility / industrial application

The pharmaceutical composition containing SB 207266 or a salt thereof obtainable or produced by the process of the present invention can be used in the treatment or prophylaxis of atrial arrhythmias such as atrial fibrillation (AF), and/or in the treatment or prophylaxis of atrial remodelling. Atrial fibrillation is preferred. In particular, it is thought that compositions such as tablets containing SB 207266 or a salt thereof can be administered to patients with symptomatic persistent atrial fibrillation (AF) in order to inhibit symptomatic recurrences of atrial fibrillation in these patients. A proposed clinical protocol is given in Example 17 hereinafter.

40

- Therefore the invention also provides a method of treatment or prophylaxis of atrial arrhythmia, such as atrial fibrillation, comprising administering to a mammal (e.g. human) in need of such treatment or prophylaxis an effective amount of a pharmaceutical composition as defined herein or obtainable or produced by the process as defined
- 5 herein. The invention also provides a method of inhibiting symptomatic recurrences of atrial fibrillation in a mammal (e.g. human) with symptomatic persistent atrial fibrillation comprising administering to the mammal an effective amount of a pharmaceutical composition as defined herein or obtainable or produced by the process as defined
- 10 herein.
- SB 207266 compositions might also reduce the occurrence of stroke in AF patients. SB 207266 compositions might also be useful in the treatment and/or prophylaxis of urinary incontinence, and/or other uses as disclosed in WO 93/18036.
- 15 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

EXAMPLES

The invention will now be described by reference to the following Descriptions and Examples which are merely illustrative and which are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention which is defined in particular by the Claims.

The Descriptions exemplify some non-limiting methods by which SB 207266 and/or its hydrochloride salt can be made; other methods are possible. The non-limiting Examples (other than the Comparative Example) exemplify dry granulation processes for preparing a pharmaceutical composition comprising SB 207266 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, starting from the SB 207266 or the pharmaceutically acceptable salt thereof, and exemplify the dry granulated pharmaceutical compositions so prepared, according to embodiments of the invention.

The Examples and/or Descriptions are described partly by reference to the Figures, in which:

Fig. 1 is a scaled micrograph (photograph) showing the initial stages of formation of needle-shaped crystals of N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-*a*]indole-10-carboxamide hydrochloride (SB-207266-A), during the crystallisation step of Description 2. Long thin needles are evident.

Fig. 2 is a scaled micrograph showing the final stages of formation of the needle-shaped crystals of SB-207266-A shown in Fig. 1, later on in the crystallisation step of Description 2. The needles have grown wider.

Fig. 3 is a scaled micrograph showing the SB-207266-A crystals of Fig. 2 after they have been stirred, washed and transferred to a vacuum oven for drying in Description 2. The long needles of Fig. 2 have been broken into shorter crystals.

Figs. 1 to 3 are illustrative and, unless otherwise indicated, are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention which is defined in particular by the Claims. Different crystal formation and/or crystal transformation results, and different crystal dimensions, are possible and are within the scope of the invention unless indicated otherwise.

Fig. 4 is an infrared (IR) nujol mull spectrum of the needle-shaped substantially anhydrous crystalline form of SB-207266 hydrochloride salt (SB-207266-A) as produced by Descriptions 1 and 2, and described in Description 2.

24
35

Fig. 5 is a cross-sectional drawing of certain parts of a Fitzpatrick Chilsonator IR220 Roller Compactor of the sort used in Examples 1 and 11 and as described in more detail in step 2 of Example 11

- 5 Fig. 6 is a cross-sectional drawing of certain parts of a Fitzpatrick Chilsonator IR220 Roller Compactor (above) and (below) a FitzMill L1A comminuting mill having a central shaft / spindle 18 with projecting knives 20 and hammers 22 and a sieve / screen 24, and as described in detail in the description hereinbefore.

10 **Descriptions**

- SB 207266 - N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide - can be made using the synthetic methods described in the introduction, e.g. preferably as described in one or more of WO 98/07728, WO
15 98/11067; WO 00/03983; and/or WO 00/03984.

- For a method of making the SB 207266 hydrochloride salt from the free base, see in particular Method B in page 8 lines 10-19 of WO 98/07728 and minor variations thereof which are described in full in the "Introduction" and "The Invention"
20 sections above (e.g. see page 2 hereinabove). One minor and wholly equivalent variation of the WO 98/07728 Method B is given in detail in the following Description 1, in which industrial methylated spirits (IMS) is used instead of ethanol and n-heptane is used instead of hexane in the crystallisation step. In Descriptions 1 and 2, the specific type of IMS used was ethanol containing ca. 1% methanol.
25 Description 2 gives an alternative method of making the SB 207266 hydrochloride salt from the free base, using acetyl chloride instead of anhydrous HCl.

30 **Description 1: N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide hydrochloride; anhydrous HCl method**

- N-[(1-ⁿButyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB-207266) (100g, 0.27mol) was dissolved in industrial methylated spirits (IMS) (825ml) and the resulting solution filtered to remove particulates.
35 Anhydrous HCl in IMS (174ml, 1.7M, 0.29mol) was added causing the product to precipitate out of solution. The slurry was heated to redissolve the solid and n-heptane (550ml) was added. After cooling to room temperature, the mixture was cooled to 0 - 5°C and stirred at that temperature for about one hour. The solid was isolated by filtration and dried *in vacuo* at about 40°C to give the product, N-[(1-
40 ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide hydrochloride (SB-207266-A), (98g) in 89% yield.

B5

36

SB-207266-A Bulk Densities from Description 1 (and/or a variant using ethanol in place of IMS) were low, and were measured as:

Batch	Aerated bulk density g/ml	Tapped bulk Density g/ml
BDC-H-01c	0.136	0.250
BDC-G-02c	0.142	0.300
BDC-G-03c	0.173	0.339
BDC-G-04c	0.146	0.310
BDC-G-05c	0.152	0.308

5

Description 2: N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-*a*]indole-10-carboxamide hydrochloride; acetyl chloride method and particle analysis

10

1. N-[(1-ⁿButyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-*a*]indole-10-carboxamide (SB-207266) (20 g, 54 mmol, 1 mole equivalent) is dissolved in industrial methylated spirits (IMS) (160 ml) and the solution filtered into a 500 ml vessel. [It is desirable to use a filter aid to remove inorganics which may be present as a fine powder.] The residue is washed with IMS (20 ml).

15

2. Filtered acetyl chloride (4.6 ml, 64 mmol, 1.2 mole equivalents) is added slowly at <45°C (e.g. at room temperature e.g. about 15-25 °C) to the filtered solution of SB-207266 in IMS which is also at <45°C (e.g. room temperature). The reaction is exothermic, so the rate of addition of acetyl chloride should be controlled such that the temperature of the reaction mixture remains below the boiling point of acetyl chloride (50°C) and preferably below 45°C. In this embodiment, the acetyl chloride is added over 30 minutes. [Contact of the acetyl chloride with ferrous containing metals should be avoided since this can cause blue colouration of the liquors.] The vessel residues of acetyl chloride are rinsed into the reaction mixture with filtered IMS (20 ml).

20

25

3. The resulting mixture is heated to 70-80°C to give a solution. Step 4 can then follow immediately, as soon as a solution has been obtained; or alternatively the hot solution can be held and stirred at 70-80°C for 10 minutes before step 4.

30

4. Filtered n-heptane (100 ml) at room temperature is added to the hot (60-80°C, e.g. 60-70°C) solution over approximately 1 hour, maintaining the solution

36
37

temperature at 60-80°C, e.g. 60-70°C. Step 5 can then follow immediately or after a short (e.g. 10 minute) time lag.

5. The mixture is cooled to 0-5 °C, over a time period dependent on the size and cooling capacity of the vessel (e.g. can be cooled over a period of about 30 mins to about 2 hours). The cooled crystal-containing mixture is stirred for 1 hour.

6. The crystalline product is separated from the cooled solvent by filtration, for example using a Buchner funnel, and washed with filtered 1:1 IMS : n-heptane (20 ml). The product is a fine solid which is fairly slow to filter. The product is dried under vacuum at 40°C, for example in a vacuum oven, to give the product, N-[(1-
10 ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]-oxazino[3,2-*a*]indole-10-carboxamide hydrochloride (SB-207266-A, 20.4g, 93% yield) as white crystals.

Yields can vary, and can typically be about 85 to about 95%. Typical density values: Aerated bulk density = ca. 0.14 g/ml, tapped bulk density = ca. 0.31 g/ml.

- 15 Particle analysis: Figs. 1, 2 and 3 illustrate the crystal formation and transformation steps for the hydrochloride salt SB-207266-A, during the various steps of Description 2. It is to be noted that Figs. 1 to 3 are illustrative and, unless otherwise indicated, are not to be construed as a limitation of the scope of the present invention which is defined in particular by the Claims. Different crystal formation and/or crystal transformation
20 results, and different crystal dimensions, are possible and are within the scope of the invention unless indicated otherwise.

- Fig. 1 illustrates the initial stages of crystal formation, which happens during and/or after the 1-hour addition of n-heptane at 60-70°C (step 4), and/or during the cooling from 60-70°C to 0-5 °C (step 5). It can be seen that thin long (generally
25 >100 µm) needle-shaped crystals of SB-207266-A are initially produced.

Fig. 2 illustrates the final stages of crystal formation, at the end of the 1-hour stirring at 0-5 °C in step 5. Long (>100 µm) needle-shaped crystals of SB-207266-A are still evident, but these have a slightly greater width (diameter) due to crystal growth.

- 30 As shown in Figs. 1 and 2, the needle-shaped crystals of of SB-207266-A formed (e.g. >75% of them by number or by volume or weight) are generally >100 µm or >200 µm in length. However, the needle-shaped crystals (e.g. >75% of them by number or by volume or weight) are usually <10 µm (e.g. Fig. 1) or <25 µm (e.g. Fig. 2) in width (lateral dimension)

- 35 Fig. 3 illustrates the SB-207266-A crystals after they have been stirred, washed and transferred to the vacuum oven for drying. It can be seen that the long needles of Fig. 2 have been broken into much shorter crystals which generally (e.g. >50% of them by number or by volume or weight) are still needle-shaped or otherwise

37
38

elongated but $<75\text{ }\mu\text{m}$ or $<100\text{ }\mu\text{m}$ or $<200\text{ }\mu\text{m}$ in length. Some very small crystals are evident in Fig. 3.

5 The particle size analysis of the broken / shortened crystals of Fig. 3 is thought to be similar to that shown in Table 1.

Spectroscopic data: Fig. 4 shows an infrared (IR) spectrum (a nujol mull spectrum) for the crystalline hydrochloride salt SB-207266-A formed from Descriptions 1 and/or 2. This is a substantially anhydrous crystal form of SB-207266-A. IR peaks
10 due to the SB-207266-A are seen at wavenumber 3423, 3044, 2502, 1628, 1582, 1502, 1531, 1184, 748 cm^{-1} (accurate to about: $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ or $\pm 1\text{ cm}^{-1}$). The peaks at ca. 2960-2850, ca. 1466, ca. 1327 and ca. 721 cm^{-1} are thought to be due to the nujol. The tentative assignment of the IR peaks of the SB-207266-A is as follows:

Wavenumber (cm^{-1})	Assignment
3423	N-H amide bond stretch
3044	C-H (Aromatic) bond stretch
2502	N ⁺ -H bond stretch
1628	C=O bond stretch
1582 and 1502	ring mode
1531	Amide II
1184	C-O bond stretch
748	C-H (4H) out of plane bond deformation

15

Modification of Description 2: In an alternative embodiment of Description 2, especially preferable on a larger scale, instead of using a Buchner funnel and vacuum oven, the crystalline product is separated by filtration, washed, and vacuum-dried in a single piece of apparatus (namely a filter-dryer), optionally with slow
20 agitation (e.g. mechanical stirring) of the crystalline product e.g. during drying.

Comparative Example – tablets made by wet granulation

Tablets containing the hydrochloride salt of SB 207266 (SB 207266-A) in amounts of 10, 25 or 40 mg (measured as the free base) were made according to the composition in the table below. This process and composition is **not** according to the present invention, and is Example 4 of WO 02/11733 A1.

Comparative Example Composition

Ingredient	Function	Quantity (mg/tablet)		
		10 mg tablet strength	25 mg tablet strength	40 mg tablet strength
Active Ingredient				
SB-207266-A (hydrochloride)	API	11.0*	27.5*	44.0*
Other Ingredients				
Microcrystalline Cellulose (e.g. Ph. Eur. or NF)	Compression & granulation aid	50.0	50.0	50.0
Hydroxypropylmethyl cellulose (e.g. USP) (e.g. Pharmacoat 603)	Binder	12.5	12.5	12.5
Sodium starch glycollate (e.g. NF or Ph Eur)	Disintegrant	12.5	12.5	12.5
Calcium hydrogen phosphate dihydrate (Dibasic Calcium Phosphate dihydrate) (e.g. Ph. Eur. or USP)	Major diluent	161.5	145.0	128.5
Magnesium Stearate (e.g. Ph. Eur. or NF)	Lubricant	2.5	2.5	2.5
Purified Water ** (e.g. Ph. Eur. or USP)	Granulating solvent	**	**	**
Opadry White YS-1-7003	Film Coat	6.25	6.25	6.25
Purified Water **		**	**	**
Total Tablet Weight		256.25	256.25	256.25

* Equivalent to 10, 25, 40 mg respectively of pure free base

** Removed during processing

39
40

The SB-207266-A tablets of this Comparative Example are packed into high density polyethylene (HDPE) bottles with plastic, child-resistant, induction seal caps.

- 5 The formulation of this Comparative Example used a wet granulation process using an insoluble major excipient, Dibasic calcium Phosphate dihydrate (or Dicalcium phosphate). Dibasic calcium Phosphate dihydrate is the major diluent together with microcrystalline cellulose which is added to disperse the granulating solvent and to aid in the overall compressibility. The binding agent added is hydroxypropylmethyl
- 10 cellulose and the granulation is carried out in a conventional mixer granulator. The granule mix is dried, screened and mixed with sodium starch glycollate as a disintegrant and magnesium stearate as a lubricant to form the compression mix. Tablets are produced on a suitable rotary tablet press, and can be either oval or round in shape.

15

Comparative Example - Detailed Manufacturing Process, In-process Controls, and Assembly Process

- 20 SB-207266-A, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate dihydrate, and hydroxypropylmethyl cellulose are blended together. Purified water is added to the blended powders while mixing in a high shear mixer-granulator. The granules are dried in a fluid bed drier and are then transferred to a mixer, where they are blended with sodium starch glycollate and magnesium stearate. The lubricated mix is compressed into tablet cores using a rotary tablet press. The tablet cores are film
- 25 coated using an aqueous dispersion of Opadry White YS-1-7003.

Procedure:

- 1.0 Granulation.
- 30 1.1 Blend the SB-207266, microcrystalline cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose and dibasic calcium phosphate dihydrate in a suitable high shear mixer-granulator.
- 1.2 Add the purified water to effect the granulation.
- 1.3 Dry the granules in a fluid bed drier.
- 1.4 Pass the dried granules through a stainless steel screen using a
- 35 suitable mill.
- 1.5 Determine the yield of the granules.
- 2.0 Manufacture of Compression Mix.
- 2.1 Blend the required quantities of sodium starch glycollate and magnesium stearate with the dried granules
- 40 2.2 Determine the yield of compression mix.
- 3.0 Tablet Compression.

210
47

- 3.1 Transfer the compression mix to a suitable tablet machine.
- 3.2 Compress the tablets.
- 3.3 Determine the yield of the compressed tablets.
- 4.0 Film Coating.
 - 5 4.1 Transfer the tablet cores to a suitable coating machine.
 - 4.2 Rotate the cores and spray on aqueous dispersion of Opadry.
 - 4.3 Release test samples are taken randomly from the batch and appropriately labelled.
- 5.0 Bottle filling
 - 10 5.1 HDPE bottles are filled to the appropriate fill count, induction sealed and fitted with a child resistant cap using suitably automated equipment.

15 The following data were recorded for some film-coated tablets according to the Comparative Example:

	Mean Hardness (Kp)	13.7
	(the core hardness (without coating) is likely to be very approximately 2 Kp lower)	
20	Disintegration Time (mins)	15
	Dissolution Time T75 (mins)	14.8

25 **EXAMPLES according to the present invention – SB 207266 dry-granulated pharmaceutical compositions**

30 **Example 1 - SB-207266-A tablets made by dry granulation process – SB-207266-A and part of magnesium stearate intragranular**

Tablets containing the hydrochloride salt of SB 207266 (SB 207266-A) in amounts of 10, 20, 25, 40, 50 or 80 mg (calculated as the free base) were made according to the composition in Table 2 below.

Table 2: Example 1 composition							
Ingredient	Function	Quantity – mg/tablet (% by weight of uncoated tablet given in brackets)					
		10 mg tablet strength	20 mg tablet strength	25 mg tablet strength	40 mg tablet strength	50 mg tablet strength	80 mg tablet strength
Intragranular Ingredients (subject to roller compaction)							
SB-207266-A (hydrochloride salt)	Active ingredient	11.0 mg* (4.4 wt%)	22.0 mg* (8.8 wt%)	27.5 mg* (11 wt%)	44.0 mg* (17.6 wt%)	55.0 mg* (22 wt%)	88.0 mg* (35.2 wt%)
Magnesium stearate (intragranular)	Lubricant	1.25 mg (0.5wt%)	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg
Extragranular Ingredients							
Microcrystalline cellulose (e.g. Avicel PH-102)	Compression aid	50.0 mg (20 wt%)	50.0 mg	50.0 mg	50.0 mg	50.0 mg	50.0 mg
Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) (e.g. Pharmacoat 603)	Binder	12.5 mg (5 wt%)	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg
Sodium starch glycolate	Tablet disintegrant	12.5 mg (5 wt%)	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg
Calcium hydrogen phosphate dihydrate, coarse grade (e.g. DI-TAB or Emcompress TM)	Diluent	161.5 mg (64.6 wt%)	150.5 mg (60.2 wt%)	145.0 mg (58 wt%)	128.5 mg (51.4 wt%)	117.5 mg (47.0 wt%)	84.5 mg (33.8 wt%)
Magnesium stearate (extragranular)	Lubricant	1.25 mg (0.5wt%)	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg
Total uncoated tablet weight		250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg
Opadry White YS-1-7003	Film Coat	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg
Total coated tablet Weight		256.25 mg	256.25 mg	256.25 mg	256.25 mg	256.25 mg	256.25 mg

* Equivalent to 10, 20, 25, 40, 50, 80 mg respectively of pure free base.

All ingredients are in accordance with Ph. Eur. or NF or USP where appropriate.

42

43

The process used to make the tablets of Example 1 is now described.

The equipment used (for small scale development work up to approximately 1 kg) includes:

- 5 - Fitzpatrick Chilsonator IR220 Roller Compactor (described in more detail in step 2 of Example 11 and shown in Fig. 5 and 6)
- FitzMill L1A comminuting mill with knives or hammers and screens (e.g. as described in the description hereinbefore and as shown in the bottom half of Fig. 6, it can be separate from or integral with the roller compactor)

10

This equipment is made by Fitzpatrick, whose headquarters are in US. The equipment is also available from their European division at: The Fitzpatrick Company Europe N.V., Entrepotstraat 8, B-9100 Sint-Niklaas, Belgium; fax: +32/3-766-10-84; email: Fitzpatrick_Europe@compuserve.com; www.fitzpatrick.be.

15

Example 1 - Detailed Process

1. Pass the SB-207266-A and the to-be-intragranular portion of the magnesium stearate, through a nominal 1250 micron screen using a vibratory sieve, if required,
- 20 into a suitable mixer.
2. Blend for 5 minutes at about 17 revolutions per minute (rpm).
3. Load the blend into the hopper of the roller compactor (Fitzpatrick
- 25 Chilsonator IR220 Roller Compactor) and commence roller compaction. The following parameters are recommended for roller compaction operation:
- Smooth rolls (counter-rotating, pressure applied to floating roller)
 - Horizontal screw feed (meters the product from the hopper into the pre-compression stage): screw feed speed from 0 to about 62 rpm, for example about 20

30 rpm

 - Vertical screw feed (performs pre-compression and de-aeration of materials and forces material to the rolls where actual compaction and final densification takes place in the nip area of rolls): screw feed speed from 0 to about 270 rpm, for

35 example about 100 rpm

 - Roll pressure: from about 2000 to about 16,500 pounds per linear inch (pli), for example about 8000 pli
 - Roll speed: from 0 to about 17 rpm, for example about 10 rpm
- 40 4. Record the following in-process measurements:

- 243
44
- Ribbon thickness (mm)
 - Ribbon density (g/cc) – target density from about 1.0 to about 1.5 g/cc
 - Ribbon width (mm)
 - Ribbon length (mm)
 - 5 • Ribbon weight (g)

The method for determining ribbon density is as follows. Using a pycnometer, add 70 ml of oil (preferably liquid paraffin) and add ribbons of compacted materials up to 80 ml. The density of the ribbons can then be calculated by weight/10mL.

10

5. Collect the ribbons in a suitable container.
6. Mill the roller compacted ribbons using a suitable mill such as a comminuting mill with hammers and/or knives, preferably a FitzMill L1A with
15 hammers forward using a 0.065 inch screen.
7. Determine the bulk density of the milled granules.
8. Screen the extragranular excipients (here: calcium hydrogen phosphate
20 dihydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate and HPMC),
excluding the extragranular magnesium stearate, through a nominal 500 micron
screen using a vibratory sieve, if required, into a suitable blender.
9. Blend these extragranular excipients with the milled granules at
25 approximately 17 rpm for 15 minutes.
10. Screen the extragranular portion of the magnesium stearate through a
nominal 500 micron screen into the blender which contains the mixture of
extragranular excipients and granules.
30
11. Blend at approximately 17 rpm for 2 minutes.
12. Compress the resultant compression mix on a suitable tablet press, for
example a Picolla rotary press or Kilian T100 rotary press, to make tablets. These
35 tablets can be round or oval in major cross-section.

Example 2 - calcium hydrogen phosphate dihydrate wholly intragranular

- This uses the same ingredients list and process as Example 1, but all of the calcium
40 hydrogen phosphate dihydrate is blended with the SB-207266-A and the to-be-
intragranular portion of the magnesium stearate in step 2 of the process and the

resulting blend roller compacted in step 3 of the process. The calcium hydrogen phosphate dihydrate is therefore wholly intragranular in the tablet.

45

- 5 In Example 2, the weight ratio of the $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ filler to the drug in the granules is for example: 2.14 : 1 (when 50 mg tablet strength/dose); or 0.96 : 1 = 1 : 1.04 (when 80 mg tablet strength).

Example 3 - calcium hydrogen phosphate dihydrate part-intragranular and part-extragranular

- 10 This uses the same ingredients list and process as Example 1, but half of the calcium hydrogen phosphate dihydrate is blended with the SB-207266-A and the to-be-intragranular portion of the magnesium stearate in step 2 of the process and the resulting blend roller compacted in step 3 of the process. The remaining half of the calcium hydrogen phosphate dihydrate is screened and blended with the milled
- 15 granules in steps 8 and 9 of the process. The calcium hydrogen phosphate dihydrate is therefore part-intragranular and part-extragranular in the tablet.

Example 4 - HPMC wholly intragranular

- 20 This uses the same ingredients list and process as either Example 2 or Example 3 (calcium hydrogen phosphate dihydrate either wholly intragranular, or part-intragranular and part-extragranular), but all of the HPMC binder is blended with the SB-207266-A and the to-be-intragranular portions of the magnesium stearate and calcium hydrogen phosphate dihydrate in step 2 and the resulting blend roller compacted in step 3. The HPMC is therefore wholly intragranular in the tablet.

25

Example 5 - Microcrystalline cellulose wholly intragranular

- This uses the same ingredients list and process as either Example 2 or Example 3 (calcium hydrogen phosphate dihydrate either wholly intragranular, or part-intragranular and part-extragranular), but all of the microcrystalline cellulose is
- 30 blended with the SB-207266-A and the to-be-intragranular portions of the magnesium stearate and calcium hydrogen phosphate dihydrate in step 2 and the resulting blend roller compacted in step 3. The microcrystalline cellulose is therefore wholly intragranular in the tablet.

- 35 **Example 6 - Microcrystalline cellulose part-intragranular, part-extragranular**

- This uses the same ingredients list and process as either Example 2 or Example 3 (calcium hydrogen phosphate dihydrate either wholly intragranular, or part-intragranular and part-extragranular); but half of the microcrystalline cellulose is blended with the SB-207266-A and the to-be-intragranular portions of the
- 40 magnesium stearate and calcium hydrogen phosphate dihydrate in step 2 and the resulting blend roller compacted in step 3. The remaining half of the microcrystalline

45

cellulose is screened and blended with the milled granules in steps 8 and 9. The microcrystalline cellulose is therefore part-intragranular, part-extragranular in the tablet.

46

5 **Example 7 – sodium starch glycollate wholly intragranular**

- This uses the same ingredients list and process as either Example 2 or Example 3 (calcium hydrogen phosphate dihydrate either wholly intragranular, or part-intragranular and part-extragranular), but all of the sodium starch glycollate is blended with the SB-207266-A and the to-be-intragranular portions of the magnesium stearate and calcium hydrogen phosphate dihydrate in step 2 and the resulting blend roller compacted in step 3. The sodium starch glycollate is therefore wholly intragranular in the tablet.

Example 8 – sodium starch glycollate part-intragranular, part-extragranular

- 15 This uses the same ingredients list and process as either Example 2 or Example 3 (calcium hydrogen phosphate dihydrate either wholly intragranular, or part-intragranular and part-extragranular), but half of the sodium starch glycollate is blended with the SB-207266-A and the to-be-intragranular portions of the magnesium stearate and calcium hydrogen phosphate dihydrate in step 2 and the
20 resulting blend roller compacted in step 3. The remaining half of the sodium starch glycollate is screened and blended with the milled granules in steps 8 and 9. The sodium starch glycollate is therefore part-intragranular, part-extragranular in the tablet.

25 **Example 9 – no HPMC binder**

- This uses the same ingredients list and process as any of Examples 1 to 3 or 5 to 8 but the HPMC binder is absent from the formulation. The loss of HPMC binder is compensated by an equivalent rise in the amount of calcium hydrogen phosphate dihydrate (either intragranular or extragranular), so as to maintain unchanged (a) the
30 total coated tablet weight of 256.25 mg, (b) the total pre-coating tablet weight of 250 mg and (c) the amounts of the other excipients.

- Therefore, for example, in Example 9, the amount and weight % of the composition of the calcium hydrogen phosphate dihydrate is as follows for the following tablet
35 strengths (dose, calculated as SB-207266 free base): 174.0 mg or 69.6 wt% (when 10 mg tablet strength/dose); 163.0 mg or 65.2 wt% (20 mg strength); 130.0 mg or 52.0 wt% (50 mg strength); 97.0 mg or 38.8 wt% (80 mg strength). Where Example 9 modifies Example 2 or another Example itself modifying Example 2 (i.e. CaHPO₄.2H₂O wholly intragranular, and assuming remains so), then the weight
40 ratio of the CaHPO₄.2H₂O filler to the drug in the granules is for example: 15.8 : 1

46
47

(when 10 mg tablet strength/dose); 6.84 : 1 (20 mg tablet strength); 2.36 : 1 (50 mg tablet strength); or 1.10 : 1 (80 mg tablet strength).

Example 10 – dose modification

- 5 In a modification of any of Examples 1 to 9, formulations containing 30 mg, 75 mg, or 120 mg of SB-207266 per tablet (present as the hydrochloride salt, but the dose stated here being calculated as the free base) can be used to make tablets; instead of the 10, 25 and 40 mg per tablet amounts given in Examples 1-8. These formulations maintain unchanged (a) the total coated tablet weight of 256.25 mg, (b) the total pre-coating tablet weight of 250 mg and (c) the other excipient amounts in the Example 1 compositions, but adjust the amount of calcium hydrogen phosphate dihydrate used as the amount of SB 207266 varies.
- 10

15 **Examples 11 to 16**

- More preferred examples of the process and composition of the invention are given in the following Examples 11-16, none of which contain any added binder such as HPMC. Examples 11-16 summarise the processes carried out for the manufacture of: a 10 kg batch of tablets with 80 mg SB-207266 (measured as the pure free base) where the disintegrant was wholly extragranular (Example 11); a 10 kg batch of tablets as with Example 11 but with 40 mg SB-207266 (measured as the pure free base) (Example 12); a 10 kg batch of tablets with 40 mg SB-207266 (measured as the pure free base) where the disintegrant was 50% extragranular (Example 13).
- 20
- 25 Example 14 is a modification of Example 11 using a 12-kg batch containing additional extragranular microcrystalline cellulose. Example 15 provides an optional film coating to the tablets. Example 16 varies the dose of SB-207266 in the tablets of Examples 11-15.

30

48

Example 11 - tablets with 80 mg SB-207266, with no binder, with microcrystalline cellulose and calcium hydrogen phosphate wholly intragranular, with part-intragranular part-extragranular lubricant, and with disintegrant wholly extragranular

5

Ingredient	Unit Formula (weight per tablet, mg)	Batch quantity (g)	% by weight of uncoated tablet	Notes
SB-207266-A (hydrochloride salt)	87.90 mg	3516 g	35.16 %	1
Microcrystalline cellulose	48.12 mg	1925 g	19.25 %	2
Calcium hydrogen phosphate dihydrate	98.98 mg	3959 g	39.59 %	3
Sodium starch glycolate	12.50 mg	500 g	5.00 %	4
Magnesium stearate	2.50 mg	100 g	1.00 %	5
Total	250.0 mg	10000 g (10 kg)	100 %	6

Notes :

1. The SB-207266-A, formed according to Description 1 or 2, is equivalent to 80.0mg of pure SB-207266 free base, and is wholly intragranular, being 37.21% by weight of the granules.
2. The grade of microcrystalline cellulose is Avicel PH102 TM (about 100 μ m nominal mean particle size), wholly intragranular, 20.37% by weight of the granules.
3. The grade of calcium hydrogen phosphate dihydrate is Emcompress TM, and is wholly intragranular, being 41.89% by weight of the granules.
4. The sodium starch glycolate is Explotab TM, wholly extragranular.
5. The magnesium stearate is split into 50% intragranular (which is 0.53% by weight of the granules) and 50% extragranular.
6. Total granules (intragranular ingredients) = 9450 g per 10 kg of tablets = 236.25 mg per 250 mg tablet = 94.5% by weight of the composition

Process :

1. SB-207266-A was passed through a 1 mm stainless steel screen into a bin blender. Microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate dihydrate and one half of the quantity of magnesium stearate (50g) was similarly passed through a 630 μ m stainless steel screen into the blender and the mix blended at 15 rpm (rpm = revolutions per minute) for 10 minutes.
2. The blend from step 1 was fed through a roller compactor (Fitzpatrick Chilsonator IR220) equipped with interlocking knurled rolls.

With reference to Fig. 5, this particular roller compactor 2 comprises: a hopper 4 for holding the intragranular ingredients 6 blended in step 1, a preliminary horizontal screw feed 8 which in use meters the blend 6 from the hopper 4 into a pre-compression stage; and a main vertical screw feed 10 directly downstream of and in use fed directly by the preliminary horizontal screw feed 8, the main vertical screw feed 10 in use performing pre-compression / pre-compaction and de-aeration of the blend and feeding material vertically directly down into the nip angle area (nip zone) 14 of the rolls 12. The rolls 12 are horizontal and substantially level with each other. The compact (flake or ribbon) 16 is released from below the rolls 12.

10 In this Example, the compactor roll speed was set at 3 rpm, the (preliminary) horizontal feed screw speed was 30 rpm, the (main) vertical feed screw speed was about 60-62 rpm or 70 rpm, and the roll force (roll pressure) was set to 24 kN/cm.

The compact formed from the roller compactor was screened using a comminuting mill (Fitzmill L1A, e.g. as described in the description hereinbefore and as shown in the bottom half of Fig. 6, it can be separate from or integral with the roller compactor) in the knives forward mode with a speed of 5000 rpm and using a screen size of 0.093 inches (2.36 mm). The resultant yield was 9173 g of granule mix with a tapped bulk density of 1.06 g/ml. A portion was subject to particle size analysis using sieves.

20 3. The granule mix from step 2 (9061 g) was passed into a bin blender. Proportional quantities of sodium starch glycolate (467 g) and magnesium stearate (46.7 g) were passed into the blender (preferably passed through a 630 µm stainless steel screen into the blender) and the mix was blended for 5 minutes at 15 rpm.

25 4. A portion of the compression mix was compacted into tablets using a single punch tablet press (Manesty F3) equipped with 10.5 mm x 5.0 mm oval normal concave punches. The target uncoated tablet weight was 250 mg and the target hardness range 9 to 15 Kp. The tablets were tested for hardness, thickness, weight variation, disintegration and dissolution.

30 The following data was recorded for the intermediates used in the above process:

35 Bulk Density of powder blend from step 1 prior to roller compaction 0.36 g/ml
Tapped Density of blend from step 1 prior to roller compaction 0.68 g/ml
Bulk Density of granule mix after roller compaction and milling (end of step 2)
0.69 g/ml
Tapped Density of granule mix after roller compaction and milling (end of step 2)
1.06 g/ml

40 The sieve analysis (particle size analysis using sieves) of a portion of the roller compacted and milled granule mix (as at the end of step 2) was as follows:

49
50

	<u>Sieve Size (µm)</u>	<u>Weight Retained (g)</u>	<u>Cumulative Weight Retained (% w/w)</u>
	1000	0.483	5.0
	710	0.799	13.3
	500	0.920	22.9
5	355	0.841	31.7
	250	1.191	44.1
	180	1.372	58.4
	63	2.356	83.0
	Base	1.633	100.0

10

The following data was recorded for the tablets produced in step 4:

	Mean Hardness (Kp)	12.4
	Mean thickness (mm)	4.6
15	Mean weight (mg)	248.2
	Uniformity of weight	Complied with Ph Eur
	Disintegration Time (mins)	16
	Dissolution Time T75 (mins)	17.9

20

Example 12 - 40-mg-dose tablets with no binder, with microcrystalline cellulose and calcium hydrogen phosphate wholly intragranular, with part-intragranular part-extragranular lubricant, and with disintegrant wholly extragranular

25

Ingredient	Unit Formula (weight per tablet, mg)	Batch quantity (g)	% by weight of uncoated tablet	Notes
SB-207266-A (hydrochloride salt)	43.95 mg	1758 g	17.58 %	1
Microcrystalline cellulose	62.50 mg	2500 g	25.00 %	2
Calcium hydrogen phosphate dihydrate	128.55 mg	5142 g	51.42 %	3
Sodium starch glycollate	12.50 mg	500 g	5.00 %	4
Magnesium stearate	2.50 mg	100 g	1.00 %	5
Total	250.0 mg	10000 g (10 kg)	100 %	6

Notes :

1. The SB-207266-A, formed according to Description 1 or 2, is equivalent to 40.0mg of pure SB-207266 free base, and is wholly intragranular, being 18.60% by weight of the granules.
2. The grade of microcrystalline cellulose is Avicel PH102 TM (about 100 µm nominal mean particle size), wholly intragranular, 26.46% by weight of the granules.

30

51

3. The grade of calcium hydrogen phosphate dihydrate is EmcompressTM, wholly intragranular, being 54.41% by weight of the granules.
4. The sodium starch glycolate is ExplotabTM, wholly extragranular.
5. The magnesium stearate is split into 50% intragranular (which is 0.53% by weight of the granules) and 50% extragranular.
6. Total granules (intragranular ingredients) = 9450 g per 10 kg of tablets = 236.25 mg per 250 mg tablet = 94.5% by weight of the composition

Process :

10

1. Microcrystalline cellulose was passed through a 710 μ m stainless steel screen into a bin blender. SB-207266-A was passed through a 1 mm stainless steel screen into the blender. One half of the quantity of magnesium stearate (50 g) and Calcium hydrogen phosphate dihydrate (5142 g) were similarly passed through the
15 710 μ m stainless steel screen into the blender and the mix blended at 15 rpm for 10 minutes.
2. The blend from step 1 was fed through a roller compactor (Fitzpatrick Chilsonator IR220) equipped with interlocking knurled rolls and with the roll speed set at 5 rpm, the (preliminary) horizontal feed screw speed set at 17 to 20 rpm, the
20 (main) vertical feed screw speed set at 49 to 53 rpm, and the roll force (roll pressure) set to 24 to 25 kN/cm. The compact formed from the roller compactor was screened using a comminuting mill (Fitzmill L1A) with knives forward, with a speed of 5000 rpm and using a screen size of 0.093 inches (2.36 mm). The resultant yield was 9306
25 g of granule mix with a tapped bulk density of 1.09 g/ml.
3. The granule mix from step 2 (9306 g) was passed into a bin blender. Magnesium stearate (49.3 g) and sodium starch glycolate (493 g) were similarly passed through a 710 μ m stainless steel screen into the blender and the mix blended
30 for 5 minutes at 15 rpm.
4. A portion of the compression mix was compacted into tablets using a single punch tablet press (Manesty F3) equipped with 10.5 mm x 5.0 mm oval normal concave punches. The target uncoated tablet weight was 250 mg and the target
35 hardness range 9 to 15 Kp. The tablets were tested for hardness, thickness, weight variation, disintegration and dissolution.

The following data was recorded for the intermediates used in the above process:

- | | | |
|----|---|-----------|
| 40 | Bulk Density of powder blend from step 1 prior to roller compaction | 0.47 g/ml |
| | Tapped Density of blend from step 1 prior to roller compaction | 0.88 g/ml |
| | Bulk Density of granule mix after roller compaction and milling (end of step 2) | 0.73 g/ml |
| 45 | Tapped Density of granule mix after roller compaction and milling (end of step 2) | 1.09 g/ml |

51
52

The sieve analysis of the roller compacted and milled granule mix (as at the end of step 2) was as follows:

	<u>Sieve Size (µm)</u>	<u>Weight Retained (g)</u>	<u>Cumulative Weight Retained (% w/w)</u>
5	1000	0.578	5.8
	710	0.935	15.1
	500	1.146	26.5
	355	0.971	36.1
	250	1.223	48.3
10	180	1.248	60.7
	63	2.475	85.4
	Base	1.467	100.0

The following data was recorded for the tablets produced in step 4:

15	Mean Hardness (Kp)	15.9
	Mean thickness (mm)	4.30
	Mean weight (mg)	244.5
	Uniformity of weight	Complied with Ph Eur
20	Disintegration Time (mins)	7.5
	Dissolution Time T75 (mins)	17.2

25 **Example 13 – 40-mg-dose tablets with no binder, with microcrystalline cellulose and calcium hydrogen phosphate wholly intragranular, and with the lubricant and the disintegrant being part-intragranular and part-extragranular**

<u>Ingredient</u>	<u>Unit Formula (weight per tablet, mg)</u>	<u>Batch quantity (g)</u>	<u>% by weight of uncoated tablet</u>	<u>Notes</u>
SB-207266-A (hydrochloride salt)	43.95 mg	1758 g	17.58 %	1
Microcrystalline cellulose	62.50 mg	2500 g	25.00 %	2
Calcium hydrogen phosphate dihydrate	128.55 mg	5142 g	51.42 %	3
Sodium starch glycollate	12.50 mg	500 g	5.00 %	4
Magnesium stearate	2.50 mg	100 g	1.00 %	5
Total	250.0 mg	10000 g (10 kg)	100 %	

30 **Notes :**

1. The SB-207266-A, formed according to Description 1 or 2, is equivalent to 40.0mg of pure SB-207266 free base, and is wholly intragranular.

2. The grade of microcrystalline cellulose is Avicel PH102 TM (about 100 µm nominal mean particle size), wholly intragranular.
3. The grade of calcium hydrogen phosphate dihydrate is Emcompress TM, wholly intragranular.
- 5 4. The sodium starch glycolate is Explotab TM, split into 50% intragranular and 50% extragranular.
5. The magnesium stearate is split 50% intragranular / 50% extragranular.

Process :

- 10 1. Microcrystalline cellulose was passed through a 710 µm stainless steel screen into a bin blender. SB-207266-A was passed through a 1 mm stainless steel screen into the blender. Sodium starch glycolate (250 g), one half of the quantities of magnesium stearate (50 g) and calcium hydrogen phosphate dihydrate (5142 g) were similarly passed through the 710 µm stainless steel screen into the blender and
15 the mix blended at 15 rpm for 10 minutes.
2. The blend from step 1 was fed through a roller compactor (Fitzpatrick Chilsonator IR220) equipped with interlocking knurled rolls and with the roll speed set at 5 rpm, the (preliminary) horizontal feed screw speed set at 20 rpm, the (main) vertical feed screw speed set at 49 to 53 rpm, and the roll force (roll pressure) set to
20 24 to 26 kN/cm. The compact formed from the roller compactor was screened using a comminuting mill (Fitzmill L1A) with knives forward, with a speed of 5000 rpm and using a screen size of 0.093 inches (2.36 mm). The resultant yield was 9528 g of granule mix with a tapped bulk density of 1.08 g/ml.
- 25 3. The granule mix from step 2 (9528 g) was passed into a bin blender. Magnesium stearate (49.2 g) along with the proportional quantities of the remainder of the sodium starch glycolate (245 g) were passed through a 710 µm stainless steel screen and the mix blended for 5 minutes at 15 rpm.
- 30 4. A portion of the compression mix was compacted into tablets using a single punch tablet press (Manesty F3) equipped with 10.5 mm x 5.0 mm oval normal concave punches. The target uncoated tablet weight was 250 mg and the target hardness range 9 to 15 Kp. The tablets were tested for hardness, thickness, weight
35 variation, disintegration and dissolution.

The following data was recorded for the intermediates used in the above process:

- 40 Bulk Density of powder blend from step 1 prior to roller compaction 0.49 g/ml
Tapped Density of blend from step 1 prior to roller compaction 0.81 g/ml
Bulk Density of granule mix after roller compaction and milling (end of step 2)
0.70 g/ml
Tapped Density of granule mix after roller compaction and milling (end of step 2)
1.08 g/ml
- 45

The sieve analysis of the roller compacted and milled granule mix (as at the end of step 2) was as follows:

	<u>Sieve Size (µm)</u>	<u>Weight Retained (g)</u>	<u>Cumulative Weight Retained (% w/w)</u>
5	1000	0.245	2.3
	710	0.373	5.8
	500	0.645	11.8
	355	0.636	17.8
	250	1.574	32.5
10	180	2.168	52.7
	63	3.091	81.6
	Base	1.964	100.0

The following data was recorded for the tablets produced in step 4:

15	Mean Hardness (Kp)	17.7
	Mean thickness (mm)	4.32
	Mean weight (mg)	247.0
	Uniformity of weight	Complied with Ph Eur
20	Disintegration Time (mins)	14.2
	Dissolution Time T75 (mins)	14.7

Example 14 - 80-mg-dose tablets with with no binder and with microcrystalline cellulose partly extragranular

Ingredient	Unit Formula (weight per tablet, mg)	Batch quantity (g)	% by weight of uncoated tablet	Notes
SB-207266-A (hydrochloride salt)	87.90 mg	3516 g	29.30 %	1
Microcrystalline cellulose (intragranular)	48.12 mg	1925 g	16.04 %	2
Calcium hydrogen phosphate dihydrate	98.98 mg	3959 g	32.99 %	3
Sodium starch glycollate	15.00 mg	600 g	5.00 %	4
Magnesium stearate	3.00 mg	120 g	1.00 %	5
Microcrystalline cellulose (extragranular)	47.00 mg	1880 g	15.67 %	6
Total	300.0 mg	12000 g (12 kg)	100 %	

Notes :

1. The SB-207266-A, formed according to Description 1 or 2, is equivalent to 80.0mg of pure SB-207266 free base, and is wholly intragranular.

54

55

2. The grade of microcrystalline cellulose is Avicel PH102 TM (about 100 μ m nominal mean particle size), and this is the intragranular portion thereof.
3. The grade of calcium hydrogen phosphate dihydrate is Emcompress TM, wholly intragranular.
- 5 4. The sodium starch glycolate is Explotab TM, wholly extragranular.
5. The magnesium stearate is split 50% intragranular / 50% extragranular.
6. The grade of microcrystalline cellulose is Avicel PH102 TM (about 100 μ m nominal mean particle size), and this is the extragranular portion thereof.
- 10 **Process :**
The process is generally the same as or similar to that of Example 11, except that additional microcrystalline cellulose (MCC) is added extragranularly to increase the compressibility of the tablet compression mix (there is about 50% MCC extragranular, about 50% MCC intragranular). Therefore Steps 1, 3 and 4 are
15 modified, and the process is as follows:
 1. SB-207266-A (3516 g) was passed through a 1 mm stainless steel screen into a bin blender. The intragranular portion of the microcrystalline cellulose (1925 g), the calcium hydrogen phosphate dihydrate (3959 g) and one half of the quantity
20 of the magnesium stearate (60g) were similarly passed through a 630 μ m or 710 μ m stainless steel screen into the blender and the mix blended at 15 rpm for 10 minutes.
 2. Step 2 is as for Example 11.
 - 25 3. Most or all of the granule mix from step 2 was passed into a bin blender. Proportional quantities of: sodium starch glycolate (600 g if 100% yield in step 2 and if all the granule mix is used), magnesium stearate (60 g if 100% yield and if all the granule mix is used) and the extragranular portion of the microcrystalline cellulose (1880 g if 100% yield and if all the granule mix is used) were passed
30 through a 630 μ m or 710 μ m stainless steel screen into the blender, and the mix blended for 5 minutes at 15 rpm.
 4. A portion of the compression mix was compacted into tablets using a single punch tablet press (e.g. Manesty F3) equipped with oval normal concave punches.
35 The target uncoated tablet weight was 300 mg.

Example 15 – film coating of Examples 11 to 14

- In a modification of any of Examples 11 to 14, the tablets can be provided with a
40 film coating, e.g. a coating of Opadry White YS-1-7033, preferably of about 6.25 mg / tablet. In one such coating method, the tablet cores are transferred to a suitable coating machine, the cores are rotated and an aqueous dispersion of Opadry is sprayed onto them. Release test samples can be taken randomly from the batch and appropriately labelled.

45

56

Example 16 – SB-207266 dose modification of Examples 11 to 15

5 In a modification of any of Examples 11 to 15, formulations containing 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 80 mg, or 120 mg of SB-207266 per tablet (present as the hydrochloride salt, but the dose stated here being calculated as the free base) can be used to make tablets. This is instead of the 40 mg or 80 mg per tablet doses of SB-207266 (calculated as the free base) given in Examples 11-15.

10 As the amount of SB 207266-A (hydrochloride salt) varies, the formulation can change in one of three alternative ways, options A, B or C:

15 (A) As the amount of SB 207266-A varies, the amount of calcium hydrogen phosphate dihydrate used can varies accordingly, while maintaining unchanged the total uncoated e.g. pre-coated tablet weight of 250 mg or 300 mg. So, e.g. if the dose increases, the amount of $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ decreases by the same amount that the amount of SB 207266-A increases.

20 (B) As the amount of SB 207266-A varies, the amount of calcium hydrogen phosphate dihydrate and the microcrystalline cellulose (the intragranular portion of these) used varies accordingly such that the ratio of the intragranular calcium hydrogen phosphate dihydrate and the intragranular microcrystalline cellulose remains approximately constant at about 2 : 1 (e.g. from 2.2 : 1 to 1.8 : 1, e.g. from 2.1 : 1 to 2.0 : 1, e.g. 2.07 : 1 to 2.04 : 1). The total uncoated e.g. pre-coated tablet weight of 250 mg or 300 mg is maintained unchanged. So the amount of intragranular [$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and MCC] decreases at an approximately constant ratio if the SB 207266-A amount increases.

30 (C) As the amount of SB 207266-A varies, the total uncoated e.g. pre-coated tablet weight of 250 mg or 300 mg increases or decreases by the same amount as the increase or decrease in the amount of SB 207266-A. All excipients remain unchanged.

35 In all three permutations, these formulations maintain unchanged: the amounts of the other excipients in the Examples 11-15 compositions, and the processes (subject to all necessary changes e.g. to the amounts being made).

40 For example, where the 80-mg-dose tablet of Example 11 is modified to a 50-mg-dose tablet (calculated as the free base) according to option (B) above, tablets are formed as shown in the following table (**Example 16(B)-50**):

Example 16(B)-50 composition - 50-mg-dose tablet (calculated as the free base)

Ingredient	Weight per tablet, mg	Batch quantity (g)	% by wt. of uncoated tablet	Notes
SB-207266-A	54.93 mg	2197 g	21.97 %	1
Microcrystalline cellulose	59.12 mg	2365 g	23.65 %	2
Calcium hydrogen phosphate dihydrate	120.95 mg	4838 g	48.38 %	3
Sodium starch glycollate	12.50 mg	500 g	5.00 %	4
Magnesium stearate	2.50 mg	100 g	1.00 %	5
Total	250.0 mg	10000 g	100 %	6

Notes: as for Example 11 except:

- 5 1. SB-207266-A, formed according to Description 1 or 2, equivalent to 50.0mg of pure SB-207266 free base, wholly intragranular, 23.25% by weight of granules.
2. The grade of microcrystalline cellulose is Avicel PH102 TM (about 100 μ m nominal mean particle size), wholly intragranular, 25.03% by weight of the granules.
- 10 3. The grade of calcium hydrogen phosphate dihydrate is Emcompress TM, and is wholly intragranular, being 51.20% by weight of the granules.

Example 17 – Protocol for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation and/or atrial remodelling in humans using orally administered SB 207266

15

A proposed clinical protocol for the treatment or prophylaxis of atrial fibrillation and/or atrial remodelling using an orally administrable pharmaceutical composition comprising SB 207266 or a salt thereof, which composition can be an orally administrable composition of the present invention, is now described in detail.

20

This Protocol describes administration of SB 207266 or the salt (hereinafter "SB 207266") to patients with symptomatic persistent atrial fibrillation (AF). The objective is the inhibition of symptomatic recurrences of atrial fibrillation in these patients with persistent AF. Patients with symptomatic persistent AF, of duration $\geq$ 48 hrs and $<$ 6 months, who require cardioversion (e.g. DC cardioversion) are suitable. Symptoms of persistent AF may for example include palpitations, etc. Patients preferably either have:

25

- therapeutic anticoagulation (e.g. warfarin or coumarin) for $\geq$ 3 weeks before commencement of treatment, preferably anticoagulated to an International Normalised Ratio (INR) of at least 2, or
- 30 • in the absence of therapeutic anticoagulation for $\geq$ 3 weeks, they have a transesophageal echocardiography (TEE) which is negative for clot and have received intravenous heparin until aPTT is stable and in the therapeutic range.

52

58

Patients receive SB 207266 preferably after such therapeutic anticoagulation, or after TEE in addition to intravenous (iv) heparin.

- 5 SB 207266 (e.g. as free base, but more preferably as the hydrochloride salt SB 207266-A) is generally administered at daily oral doses of 20mg, 50 mg or 80 mg uid (once daily) (calculated as the free base). However, on day 1 of the administration of SB 207266, it is generally administered at a single oral loading dose of 1.5 times (1.5 x) or 2 times (2 x) the dosage allocated for the daily
- 10 maintenance therapy. Therefore, preferably, for a 1.5 x loading dose, a single oral loading dose of 30 mg, 75 mg or 120 mg (calculated as the free base) is given on day 1, followed by a daily dose of 20 mg, 50 mg or 80 mg respectively on subsequent days (calculated as the free base). Alternatively, for a 2 x loading dose, a single oral loading dose of 40 mg, 100 mg or 160 mg (calculated as the free base) is given on
- 15 day 1, followed by the a daily dose of 20 mg, 50 mg or 80 mg respectively on subsequent days (calculated as the free base).

- Where 1.5 x loading doses are used, these can be administered as three 10, 25 or 40 mg tablets given at the same time on day 1; the daily maintenance dose can be
- 20 administered as two 10, 25 or 40 mg tablets given at the same time on subsequent days; the 10, 25 and 40 mg tablets used are preferably those described in any of Examples 1 to 16 above. Where 2 x loading doses are used, these can be administered as two 20, 50 or 80 mg tablets given at the same time on day 1; the daily maintenance dose can be administered as one 20, 50 or 80 mg tablet given on
- 25 subsequent days; the 20, 50 or 80 mg tablets used are preferably those described in any of Examples 1 to 16 above.

- About two or about five hours after administration of the first-day 1.5x or 2 x oral loading dose of SB 207266, patients remaining in atrial fibrillation (and/or not pharmacologically cardioverted) preferably then undergo direct current (DC)
- 30 cardioversion. Any of the following mono or bi-phasic cardioversion algorithms can be followed.

Shock sequence	Mono-phasic	Bi-Phasic (option 1)	Bi-Phasic (option 2)
1st Shock	200 Joules	170 Joules	120 Joules
2nd Shock	250 Joules	200 Joules	150 Joules
3rd Shock	300 Joules	230 Joules	170 Joules

58

59

If the patient does not revert to normal sinus rhythm (NSR) after the 3rd shock using one of the above sequences the doctor may at his discretion proceed with further attempts at different energies. Successful cardioversion is defined as maintenance of NSR for ≥ 1 hour post-cardioversion.

5

Following a successful DC cardioversion to NSR, administration of SB 207266 to the patient can be continued once daily for 6 months (for example), or for shorter or longer periods. Those patients who spontaneously revert to normal sinus rhythm (NSR) can also receive SB 207266 once daily for (e.g.) 6 months. Patients who

10

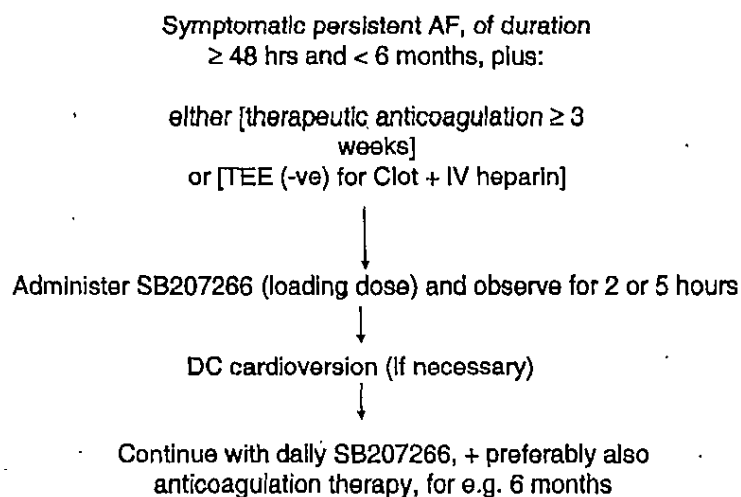
experience a recurrence of AF during this daily treatment can be DC cardioverted back to sinus rhythm and can continue to receive SB 207266.

15

Patients should preferably continue on anticoagulation therapy (e.g. warfarin or coumarin) for at least the first four weeks following successful cardioversion, and more preferably throughout the period during which SB 207266 is administered. Preferably, the patients are anticoagulated to an International Normalised Ratio (INR) of at least 2 during some or all, e.g. most or all, of the period during which they are on anticoagulation therapy. This reduces the risk of cardiac blood clotting and/or stroke in the event of a recurrence of AF.

20

The most preferred Protocol is therefore given below:



25

A "symptomatic recurrence" of AF includes or means an episode of palpitations or other symptoms typical for the patient. This can be further established by either a ECG (e.g. 12-lead ECG) recording showing evidence of atrial fibrillation or a rhythm strip recorded on a event recorder device and optionally reviewed by the doctor.

59

60

CLAIMS

1. A process for preparing a pharmaceutical composition comprising N-[(1-
5 n-butyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-
carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in
combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients,
the process comprising forming part or all of the SB 207266 or the salt
thereof into granules by a dry granulation process.
- 10 2. A process as claimed in claim 1 comprising mixing some or all of the SB
207266 or the salt thereof with one or more pharmaceutically acceptable excipients
(intragranular excipients) before dry granulation.
- 15 3. A process as claimed in claim 2 wherein the one or more intragranular
excipients comprise a lubricant.
4. A process as claimed in claim 2 or 3 wherein the one or more intragranular
excipients comprise a filler (diluent) such as CaHPO_4 , and/or a compression aid
20 such as microcrystalline cellulose.
5. A process as claimed in any preceding claim wherein the dry granulation
process of the invention comprises compression of and/or compaction of the SB
207266 or the salt thereof.
- 25 6. A process as claimed in any preceding claim wherein the particle size of the
SB 207266 or the salt thereof is increased by compression together of particles of
drug, with particles of intragranular excipients, to form larger granules.
- 30 7. A process as claimed in any preceding claim, wherein the dry granulation
process comprises roller compaction of the SB 207266 or the salt thereof.
8. A process as claimed in claim 7, wherein the compact (flake, ribbon) exiting
from the rollers (rolls) is milled to a particle size suitable for use in tablets or
35 capsules.
9. A process as claimed in any preceding claim, wherein the pharmaceutical
composition is a tablet(s), or the pharmaceutical composition can be or be contained
in a capsule.
- 40

- 60
61
10. A process as claimed in any preceding claim, wherein 90% or more of the SB 207266 or the salt thereof is present in the granules obtainable or prepared (formed) by the dry granulation process.
- 5 11. A process as claimed in any preceding claim, wherein 50% or more by weight or by volume of the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size of ≥ 75 microns (micrometres).
- 10 12. A process as claimed in any preceding claim, wherein 50% or more by weight or by volume of the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size of ≥ 150 microns.
- 15 13. A process as claimed in claim 11 or 12, wherein 50% or more by weight or by volume of the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size of ≤ 1000 microns (micrometres).
- 20 14. A process as claimed in any preceding claim, wherein 90% or more by weight or by volume of the granules including the SB 207266 or salt thereof have a particle size of 10 to 1000 microns (micrometres).
- 25 15. A process as claimed in any preceding claim, wherein the N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or the pharmaceutically acceptable salt thereof comprises (e.g. is) the hydrochloride salt of SB 207266.
- 30 15. A process as claimed in any preceding claim, wherein the N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or the pharmaceutically acceptable salt thereof comprises (e.g. is) the needle-shaped crystalline form and/or a or the substantially anhydrous crystalline form of the hydrochloride salt of SB 207266.
- 35 16. A process as claimed in any preceding claim, wherein the N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidinyl)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof comprises (e.g. is) the crystalline form of the hydrochloride salt of SB 207266 characterised by having an infrared (IR) spectrum (nujol mull) substantially as shown in Fig. 4; and/or having an infrared (IR) spectrum (nujol mull) with three, four, five, six or more of the following peaks 3423, 3044, 2502, 1628, 1582, 1502, 1531, 1184, 748 cm^{-1} ($\pm$ about 2 cm^{-1}).

- 61
- 62
16. A process as claimed in any preceding claim, wherein the SB 207266 or the salt thereof is present in the composition and/or in the granules in at least 4 weight % by weight of the composition and/or by weight of the granules respectively.
- 5
17. A process as claimed in any preceding claim, wherein the SB 207266 or the salt thereof is present in the composition and/or in the granules in at least 6 weight % by weight of the composition and/or by weight of the granules respectively.
- 10
18. A process as claimed in any preceding claim, wherein the SB 207266 or the salt thereof is present in the composition and/or in the granules in up to 60 weight % by weight of the composition and/or by weight of the granules respectively.
- 15
19. A pharmaceutical composition obtainable by a process as defined in any of claims 1 to 18.
- 20
20. A pharmaceutical composition which has been prepared by a process as defined in any of claims 1 to 18.
- 20
21. A pharmaceutical composition comprising N-[(1-ⁿbutyl-4-piperidiny)methyl]-3,4-dihydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indole-10-carboxamide (SB 207266) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein part or all of the SB 207266 or the salt thereof is present in granules obtainable or prepared by a dry granulation process.
- 25
22. A pharmaceutical composition as claimed in claim 21 wherein the process and/or the composition is as defined in any of claims 2 to 18.

1/4

62

63

Fig. 1

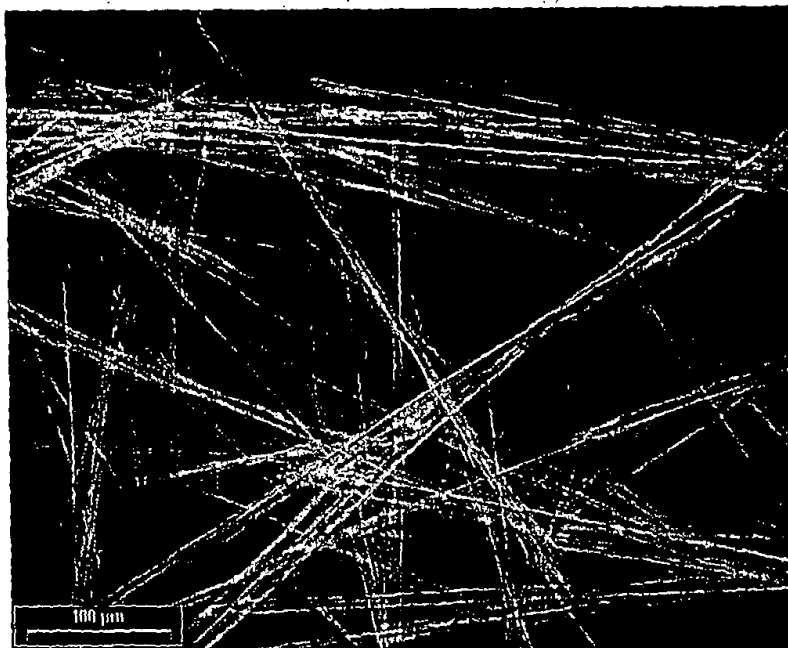
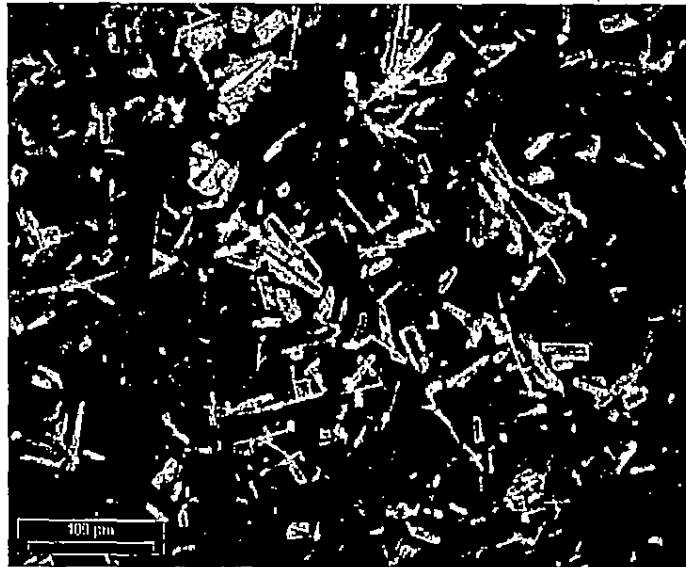


Fig. 2



5

Fig. 3



63
64

65

Fig. 4

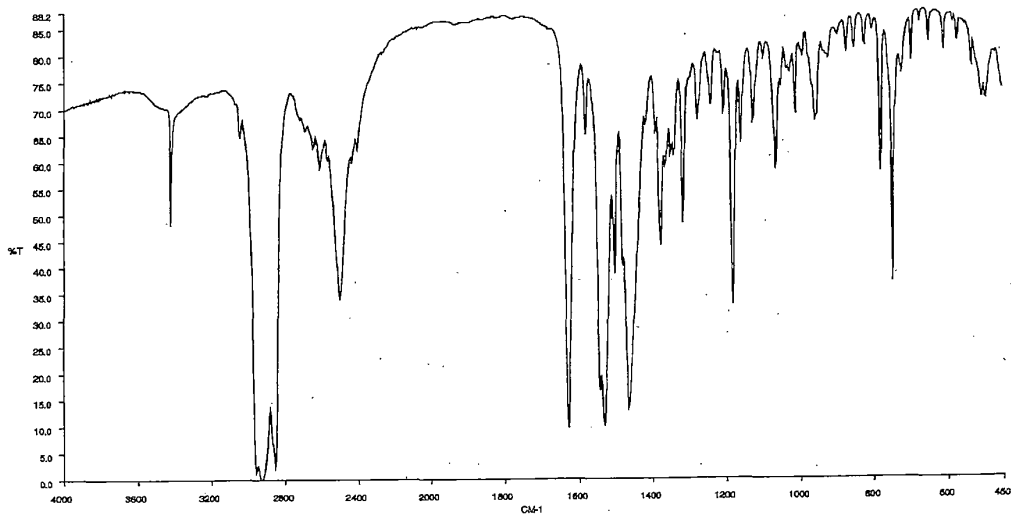


Fig. 5

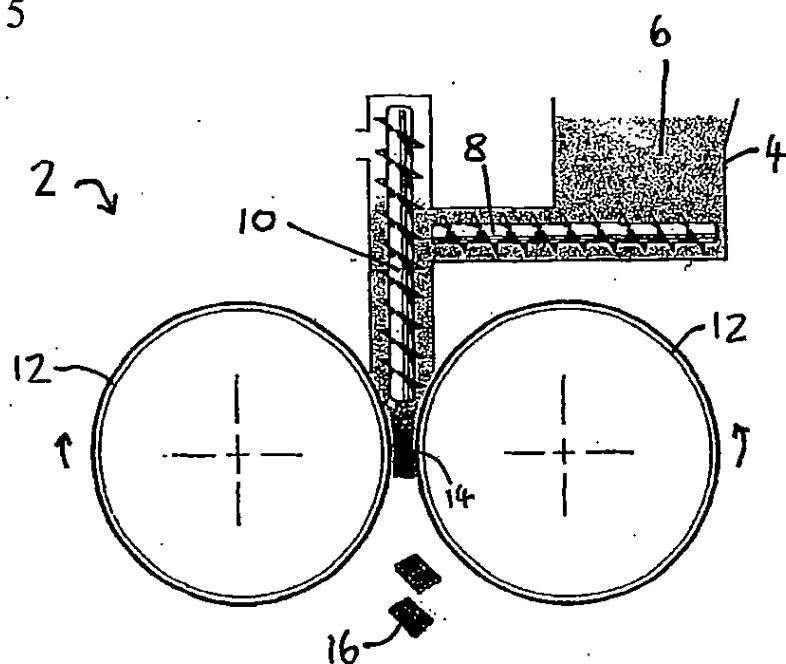
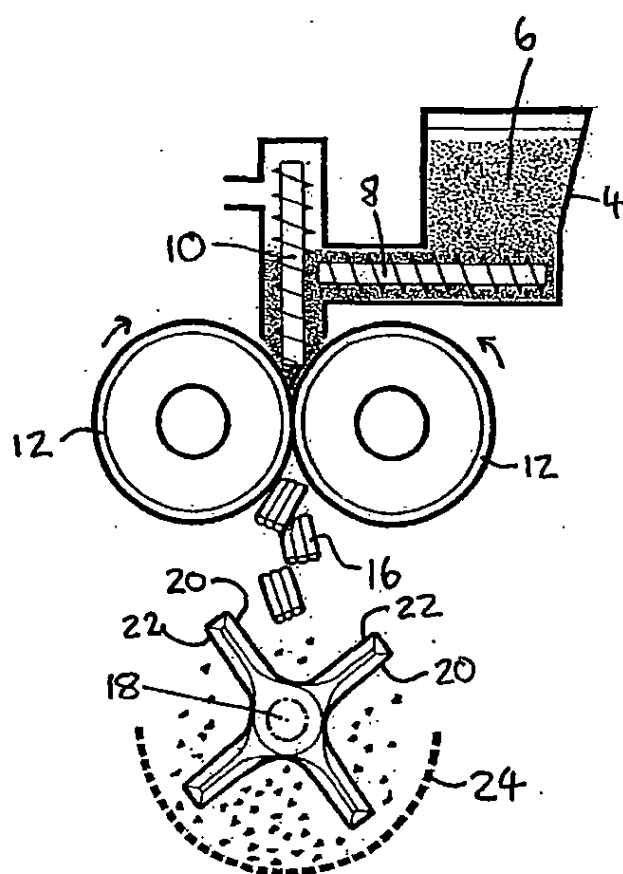


Fig. 6



66
67

COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE N-((1-BUTIL-4-PIPERIDINIL)METIL)-3,4-DIHI-DRO-2H-(1,3)OXAZINO(3,2-A)INDOL-10-CARBOXAMIDA O SAL DE LA MISMA, Y PROCEDIMIENTO PARA LA MISMA QUE COMPRENDE GRANULACION EN SECO

5

Esta invención se refiere a un procedimiento novedoso para preparar una composición farmacéutica, por ejemplo, una tableta o cápsula, que comprende SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una composición farmacéutica que se obtiene mediante dicho procedimiento o que se prepara mediante dicho procedimiento.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El documento WO 93/18036 (SmithKline Beecham) describe un gran número de compuestos condensados de indol como antagonistas de 5-HT4 que incluyen, como el ejemplo 3 en las páginas 17-18, N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266), nombre genérico (nombre internacional no patentado) = piboserod, y su sal clorhidrato preferida (SB 207266-A, clorhidrato de piboserod). Estos compuestos se describen para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos gastrointestinales, cardiovasculares y del SNC, en particular síndrome de intestino irritable, y en el tratamiento de incontinencia urinaria. El documento WO 93/18036 establece también en la descripción general en las

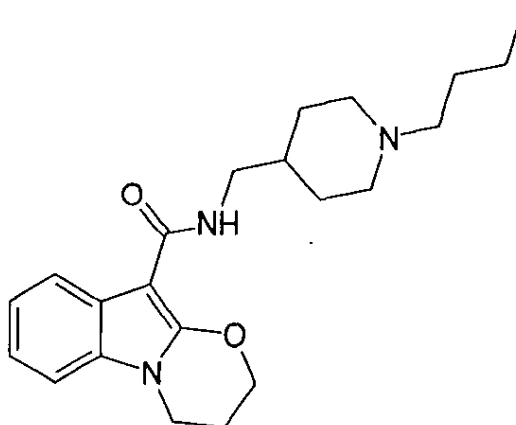
15

20

67

68

páginas 6 a 7 en términos generales, que: "se esperaría también que los antagonistas del receptor de 5-HT₄ cardíaco específicos que previene la fibrilación auricular y otras arritmias auriculares asociadas con 5-HT reduzcan la ocurrencia de apoplejía". Véase también los documentos US 5,852,014, EP 0 884 319 A2, L. M. Gaster et al, *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 4760-4763, y *Drugs of the Future*, 1997, 22 (12), 1325-1332, para el compuesto SB 207266, el cual es altamente selectivo para el receptor de 5HT₄ sobre otros receptores de 5HT. La estructura de SB 207266 es la siguiente:



Para síntesis mejoradas de SB 207266 y/o una sal de la misma, véase los documentos WO 98/07728, WO 98/11067; WO 00/3983; y WO 00/03984.

Existen varios métodos para obtener la SB 207266 en forma de base libre o como una sal clorhidrato descrita en la técnica. El ejemplo 3 en las páginas 17 a 18 del documento WO 93/18036, describe la producción de SB 207266 en forma de base libre en los métodos 1 y 2. El método 2 describe también la conversión a la sal HCl y recristalización a partir de etanol/petróleo

60-80 para dar un sólido de color blanco. L. Gaster, *Drugs of the Future*, 1997, 22(12), 1325-1332, describe un método similar que implica formación de sal de HCl mediante tratamiento de la base libre de SB 207266 con HCl anhidro en etanol. El documento WO 98/07728 describe tres métodos novedosos para
5 obtener la base libre, en la página 6 renglón 5, a la página 7 renglón 20. El documento WO 98/07728 describe también dos métodos para obtener la sal HCl (SB 207266-A) - método A en la página 7 renglón 22, a la página 8 renglón 9, y el método B en la página 8 renglón 10, a la página 8 renglón 19. En la página 8 renglones 10 a 19 del documento WO 98/07728, el método B
10 para obtener la sal HCl de SB 207266, es el siguiente: "se disolvió N-[(1-butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) (100 g, 0.27 moles) en etanol (870 ml), y la solución resultante se filtró para remover la materia en partículas. Se añadió HCl anhidro en etanol (83 ml, 3.6 M, 0.30 moles), haciendo que el producto se precipitara de la
15 solución. La suspensión se calentó para redissolver el sólido, y se añadió hexano (550 ml). Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 0-5°C, y se agitó a esa temperatura durante aproximadamente 2 horas. El sólido se aisló mediante filtración y se secó en vacío a aproximadamente 40°C, para dar el producto, clorhidrato de N-[(1-butil-4-
20 piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) (102.8 g), con 94% de rendimiento".

69
70

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Se ha reconocido ahora que existen problemas con ciertos procedimientos para obtener la sal HCl de SB 207266, cuyos procedimientos

5 son similares o idénticos al procedimiento descrito como método B en la página 8 renglones 10 a 19 del documento WO 98/07728, porque la sal HCl se disuelve en etanol, espíritus metilados industriales (IMS, por ejemplo, etanol conteniendo metanol a aproximadamente 1%) o similares, y se

10 cristaliza mediante la adición de un hidrocarburo de C₅-C₁₀ (por ejemplo, hexano y/o heptano, por ejemplo, n-heptano) y/o un solvente que contenga un hidrocarburo de C₅-C₁₀ (por ejemplo, hexano y/o heptano, por ejemplo, n-heptano).

El primer aspecto del problema recién reconocido, es que dichos procedimientos producen la sal clorhidrato de SB 207266 en forma de

15 partículas de tamaño de partícula extremadamente pequeño. Por ejemplo, el cuadro 1 siguiente muestra datos del tamaño de partícula de lotes de sal HCl (SB-207266-A) obtenidos usando un procedimiento similar al método B de la página 8 del documento WO 98/07728, pero usando n-heptano en lugar de hexano en el paso de cristalización (un procedimiento similar que usa IMS en

20 lugar de etanol y n-heptano en lugar de hexano, se describe en la descripción 1 más adelante):

70
71

CUADRO 1

	Lote	DV 90 (μm)	DV 50 (μm)	DV 10 (μm)
	BDC-H-01C	12.8	5.3	1.4
	BDC-G-02C	13.8	5.7	1.5
	BDC-G-03C	16.4	6.8	1.8
5	BDC-G-04C	14.4	5.3	1.4
	BDC-G-05C	14.6	5.8	1.5
	Promedio	14.4	5.8	1.5

DV 90, DV 50 y DV 10 significan, respectivamente, que 90%, 50% y 10% en volumen del material, es menor que el tamaño en micras especificado.

10 Una razón para el tamaño de partícula pequeño y otro aspecto del problema recién reconocido, es el hecho de que hasta la fecha, bajo condiciones normales, la sal HCl de SB 207266 sólo se ha producido en forma cristalina en forma de agujas. Por ejemplo, como se muestra en las figuras 1 y 2 y como se describe en la descripción 2, cuando se forman recientemente,

15 los cristales en forma de agujas de la sal HCl de SB 207266 (por ejemplo >75% o 50% de ellos en número o en volumen o peso) son usualmente >100 μm o >200 μm en longitud. Sin embargo, los cristales en forma de agujas (por ejemplo, >75% o >50% de ellos en número o en volumen o peso) son usualmente <10 μm (por ejemplo, figura 1) o <25 μm (por ejemplo, figura 2) en

20 ancho (dimensión lateral). Los intentos por aumentar el tamaño de partícula, tienden a llevar solamente a un incremento en la longitud de las agujas, más que una forma cristalina o hábito cristalino menos alargado y más fluido.

El procesamiento, por ejemplo, agitación u otro movimiento, de

estos cristales en forma de agujas, tiende a llevar a rompimiento del cristal, regenerando agujas más cortas de tamaño de partícula pequeño. Los cristales en forma de agujas acortados/rotos tienen en general (por ejemplo, >50% de ellos en número o en volumen o peso) forma de aguja o de otra manera son alargados; sin embargo, usualmente (por ejemplo, >50% de los cristales en número o en volumen o peso) son <75 μm o <100 μm o <200 μm en longitud y/o <10 μm o <25 μm en ancho, como se muestra para el ejemplo en la figura 3 y como se describe en la descripción 2.

El segundo aspecto del problema recién reconocido, es el descubrimiento de que la sal HCl de SB 207266 producida mediante estos procedimientos (WO 98/07728 y/o descripciones 1 y/o 2 en la presente), es muy cohesiva y tiene características reducidas de fluidez/flujo.

El tercer aspecto del problema recién reconocido, es que a arriba de ciertas concentraciones en una formulación farmacéutica, este material de fármaco cohesivo hace que la composición sea suficientemente de fluidez reducida que no pueda tabletearse o formarse fácilmente en cápsulas, cuando la sal HCl de SB 207266 se combina con celulosa microcristalina, manitol y excipientes de estearato de magnesio. Se ha encontrado que una composición para SB 207266, para administración oral en humanos, que contiene: sal HCl de SB-207266 (aproximadamente 5.0 mg medidos como base libre), celulosa microcristalina (30.0 mg), manitol (112.0 mg) y estearato de magnesio (3.0 mg), con peso total de la tableta = aproximadamente 150 mg puede tabletearse, usando tecnología común de tableteado por

72
F3

compresión directa, en donde la sal HCl de SB-207266 está presente a aproximadamente 3.3% en peso de la tableta. Sin embargo, concentraciones mayores de la sal HCl de SB-207266 en ese tipo de formulación, no son tableteadas fácilmente usando compresión directa. Esto es particularmente relevante, ya que se piensa ahora que la dosis de mantenimiento clínica de SB-207266 para tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular, es probablemente de alrededor de 20, 50 u 80 mg/día (véase el ejemplo de protocolo clínico y los ejemplos de tableta más adelante); mientras que las dosis clínicas de SB-207266 tratadas previamente para el tratamiento de síndrome de intestino irritable, eran de sólo 0.05, 0.25, 1 y 5 mg/día, y 20 mg/día como cuatro tabletas de 5 mg administradas por día.

El cuarto aspecto del problema recién reconocido, es que la sal HCl de SB-207266 de tamaño de partícula pequeño, tiene una densidad global reducida (véase, por ejemplo, el cuadro en la descripción 1 más adelante), que se densifica con la adición de agua. Esto significa que puede añadirse menos material a la maquinaria de procesamiento de volumen fijado, llevando a un procedimiento de fabricación menos eficiente, puesto que tienen que usarse grandes volúmenes de equipo para volúmenes de fármaco relativamente pequeños (rendimiento menor en la planta).

La solicitud de patente copendiente PCT/GB01/03590, presentada el 8 de agosto de 2001 por SmithKline Beecham (compañía pública limitada) et al., y publicada el 14 de febrero de 2002 como documento WO 02/11733 A1, describe que todos estos problemas, o algunos de ellos,

73

74

pueden superarse o mitigarse por lo menos parcialmente mediante la formación de la sal HCl de SB 207266 en gránulos que tienen un tamaño de partícula más grande que el de la sal HCl de SB 207266 original. Se encontró que estos gránulos tienen mejores características de flujo para, por ejemplo, 5 propósitos de tableteo. Se espera también que se obtengan todas estas ventajas, o algunas de las mismas, de las formulaciones granuladas para la base libre que se piensa tienen también usualmente un tamaño de partícula pequeño. Por ejemplo, la base libre se filtra muy lentamente cuando se cristaliza mediante la adición de hexano a una solución de tolueno (por 10 ejemplo, como en el método A en la página 6 renglones 19 a 23, y el método C en la página 7 renglones 14 a 20 de documento WO 98/07728). En forma similar, se piensa que las sales farmacéuticamente aceptables diferentes de la sal HCl se benefician también de la granulación.

El procedimiento de granulación de SB 207266 descrito en la 15 descripción – en particular los ejemplos 4 y 5 – del documento PCT/GB01/03590 (copendiente, presentado el 8 de agosto de 2001, publicado el 14 de febrero de 2002 como documento WO 02/11733 A1) y descrito también en los ejemplos 7 y 8 del documento PCT/GB01/03544 (copendiente, presentado el 7 de agosto de 2001, publicado el 14 de febrero de 2002 como 20 documento WO 02/11766 A2), es un procedimiento de “granulación en húmedo”, es decir, los gránulos de la SB 207266 o sal de la misma se forman en presencia de un solvente de granulación tal como agua y/o etanol. El procedimiento de granulación en húmedo descrito en el ejemplo 4 del

74
75

documento PCT/GB01/03590 (WO 02/11733 A1), se describe más adelante como el "ejemplo comparativo" para comparación con la presente invención. Como puede observarse, la SB-207266 se mezcla con ciertos excipientes en un granulador mezclador de alto esfuerzo cortante, y se añade agua (como el

5 solvente de granulación) al granulador agitado para efectuar la granulación en húmedo. Los gránulos resultantes después del secado tienen características de flujo superiores, y son más densos que la sal HCl de SB207266 pura, y pueden comprimirse, por ejemplo, junto con excipientes extragranulares, a concentraciones de fármaco medias o altas (% de fármaco en peso de la

10 tableta), para dar tabletas excelentes.

Sin embargo, uno o más de los inventores han encontrado ahora algunos problemas inesperados ocasionales con este procedimiento de "granulación en húmedo" del documento WO 02/11733 A1, que forma el quinto aspecto del problema recién reconocido en el cual la presente

15 invención se basa. En forma sorprendente, bajo observación más detallada, se encuentra que ocurre ocasionalmente granulación no homogénea (específicamente, granulación físicamente no homogénea) y/o aglomeración excesiva durante la granulación en húmedo. Se ha encontrado que conforme el agua (como solvente de granulación) se vierte en la mezcla de fármaco-

20 excipiente, las gotas de agua son casi instantáneamente absorbidas/adsorbidas por esa parte de la mezcla de la granulación local para la gota de agua, lo cual lleva con frecuencia a contracción y formación de una masa localmente parcialmente disuelta que forma "bolas", atrayendo material

25
76

adyacente. Estas bolas, generalmente pastosas cuando mojadas y duras cuando secas, se adhieren a las paredes del mezclador. Las bolas, especialmente después del secado, resultan en grumos duros localizados de material semigranulado que contiene fármaco. El grado de formación de

5 bolas/grumos tiende a aumentar conforme el tiempo de granulación en húmedo aumenta, y conforme la concentración de fármaco en la mezcla de granulación aumenta. Se usó la celulosa microcristalina en el ejemplo 4 del documento WO 02/11733 A1 durante la granulación en húmedo como un auxiliar de granulación, para dispersar el solvente de granulación acuoso a un

10 grado durante la granulación. Sin embargo, en forma sorprendente, se ha encontrado que la celulosa microcristalina no es tan efectiva para dispersar el agua a través de la mezcla de granulación (para lograr una granulación homogénea) como es normalmente el caso en procedimientos de granulación en húmedo.

15 Sin que sea limitado por la teoría, se piensa que estos problemas inesperados son causados por una combinación del tamaño de partícula muy pequeño y la solubilidad en agua muy alta de la sal HCl de SB-207266, que lleva a una velocidad de solubilización extremadamente alta de la SB 207266 o sal de la misma en el solvente de granulación en húmedo. Se piensa que la

20 SB 207266 localizada, o sal de la misma, se disuelve extremadamente rápido en contacto con las gotas de agua, llevando a las "bolas" localizadas o grandes grumos duros (cuando secos) del material semigranulado descrito anteriormente. Cuando secos, estos grandes grumos son duros y difíciles de

76
77

reducir a un tamaño pequeño, debido a que la SB 207266 o sal de la misma que es semidisuelta, actúa como un aglutinante fuerte para las partículas circundantes de excipientes o ingrediente activo (esta propiedad de aglutinación tiende también a llevar a tiempos de desintegración de la tableta

5 bastante largos después del tableteo).

Asimismo, debido a que gran parte del agua se concentra en las bolas/grumos, queda después de la granulación cierta cantidad de SB 207266 o sal de la misma inalterada, que no haya sido granulada, densificada y hecha más fluida; es decir, en forma sorprendente, la mezcla después de la

10 granulación es físicamente no homogénea.

Estos problemas fueron mínimos o manejables en lotes de 2.5 kg procesados de acuerdo al ejemplo comparativo más adelante. Sin embargo, a una escala más grande (por ejemplo, 14 kg), la formación de bolas/grumos y la SB 207266 o sal de la misma inalterada después de la granulación, parece

15 ocurrir más comúnmente y/o a un mayor grado. Por lo tanto, el riesgo de mezclas no homogéneas podría aumentar conforme la formulación granulada en húmedo es aumentada en proporción hasta una escala de producción, aunque la elección cuidadosa de equipo y/o procedimientos de granulación a gran escala podría mitigar esto. Esta "aglomeración" incrementada sobre

20 aumento en proporción, podría ser causada por lo menos parcialmente por el uso opcional, sobre aumento en proporción, de energía motora incrementada en el granulador (en húmedo) - mezclador de alto esfuerzo cortante conforme aumenta el volumen del recipiente.

Los inventores han encontrado ahora que los problemas inesperados de falta de homogeneidad del procedimiento de granulación en húmedo del documento WO 02/11733 A1, pueden mitigarse usando un procedimiento de granulación en seco para obtener formulaciones (composiciones farmacéuticas) de SB-207266. La granulación en seco evita o reduce/mitiga (a) la solubilización del fármaco durante el procesamiento, y/o (b) la formación de "bolas" o grumos duros. Por lo tanto, se ha encontrado sorprendentemente que un procedimiento de granulación en seco puede llevar a una formulación más vigorosa y escalable que la formulación granulada en húmedo del documento WO 02/11733 A1. Se piensa que se reducen los riesgos de fallas costosas del lote de formulación en la fábrica (por ejemplo, debido a la "aglomeración"), y es probable que menos medidas de control del procedimiento y/o menos cuidado sean deseables o necesarios, para reducir al mínimo el riesgo de fallas del lote, en comparación con la granulación en húmedo. La granulación en seco puede llevar también a tiempos de desintegración más cortos que las formulaciones granuladas en húmedo, como se explicó anteriormente. La granulación en seco lleva también por sí misma a automatización y procesamiento continuos, en comparación con la granulación en húmedo.

Por lo tanto, un primer aspecto de la invención provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) (piboserod) o una sal farmacéuticamente aceptable

de la misma, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, el procedimiento comprendiendo formar la SB 207266 completa o parte de la misma o la sal de la misma en gránulos, mediante un procedimiento de granulación en seco.

5 Se piensa que la composición farmacéutica preparada mediante este procedimiento es novedosa *per se* sobre la formulación granulada en húmedo descrita en los ejemplos 4 y 5 del documento PCT/GB01/03590 (WO 02/11733 A1).

10 Por lo tanto, un segundo aspecto de la invención provee una composición farmacéutica que se obtiene mediante un procedimiento como se define en el primer aspecto de la invención.

Un tercer aspecto de la invención provee una composición farmacéutica que se ha preparado mediante un procedimiento como se define en el primer aspecto de la invención.

15 Un cuarto aspecto de la invención provee una composición farmacéutica que comprende N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la SB 207266 completa
20 o parte de la misma o la sal de la misma, está presente en gránulos que se obtienen o se preparan mediante un procedimiento de granulación en seco.

Por "procedimiento de granulación en seco", se entiende un procedimiento en el cual se forman gránulos sustancialmente en ausencia de

79
86

un solvente de granulación aplicado externamente, tal como agua y/o etanol.

Por ejemplo, los gránulos se forman en presencia de preferiblemente menos de 2% en peso, más preferiblemente menos de 1% en peso, aún más preferiblemente menos de 0.3% en peso, muy preferiblemente menos de 0.1%

5 en peso, de un solvente de granulación aplicado externamente, tal como agua y/o etanol. En una modalidad preferida de la invención, el procedimiento de granulación en seco de la invención es un procedimiento en el cual se forman gránulos totalmente en ausencia de un solvente de granulación aplicado externamente, tal como agua y/o etanol. Los procedimientos de granulación
10 en seco de la invención incluyen aquellos en donde un solvente tal como agua está presente en una forma unida al fármaco y/o unida a cualquiera de los excipientes, por ejemplo, como agua de cristalización (por ejemplo, como con $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

El término "gránulos" tiene el significado entendido por el
15 científico en formulaciones experto en el contexto de formulaciones farmacéuticas (por ejemplo, como se entiende en el contexto del Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, ed. D. M. Parikh, 1997, Marcel Dekker, Inc., cita que se incorpora en la presente como referencia). El término "gránulos" en este contexto, excluye partículas de SB 207266 pura, o sal de la
20 misma, en una forma que no haya sometida a un procedimiento de aumento del tamaño de partícula, y el término "gránulos", por ejemplo, excluye la sal HCl de SB 207266 como se prepara directamente mediante la descripción 1 más adelante y que tiene el tamaño de partícula de acuerdo al cuadro 1.

80
81

La N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es referida con frecuencia en la presente como "la SB 207266 o la sal de la misma", "piboserod o la sal de la misma", "la sustancia activa", "el
5 ingrediente activo" o "el fármaco", o su similar.

Características preferidas del procedimiento del primer, segundo, tercer y cuarto aspectos de la invención

De preferencia, el procedimiento de la invención comprende
10 también mezclar la SB 207266 completa o parte de la misma o la sal de la misma, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes intragranulares) antes de la granulación en seco. Los uno o más excipientes intragranulares comprenden de preferencia un lubricante; esto permite lubricación durante el paso de granulación en seco, y reduce al mínimo las
15 dificultades del procedimiento, tales como adherencia de los ingredientes granulados a las partes metálicas de la maquinaria en; por ejemplo, un compactador de rodillos. Los uno o más excipientes intragranulares comprenden de preferencia un llenador (diluyente) y/o un auxiliar de compresión. Los uno o más excipientes intragranulares pueden comprender
20 opcionalmente un aglutinante y/o un desintegrador. El lubricante intragranular, llenador, auxiliar de compresión, aglutinante y/o desintegrador, pueden ser como se definen en la presente.

De preferencia, el procedimiento de granulación en seco de la

81
82

invención comprende compresión (es decir, aplicación de presión a) y/o compactación (es decir, densificación) de la SB 207266 o la sal de la misma. El procedimiento aumenta de preferencia el tamaño de partícula (por ejemplo, tamaño de partícula medio, mediano (D50), D90 y/o D10) de la SB 207266 o la sal de la misma, por compresión de partículas de fármaco, opcionalmente también con partículas de excipientes intragranulares, para formar gránulos más grandes.

En comparación, la granulación en húmedo usa un solvente de granulación para obtener la mezcla de granulación que forma gránulos después del secado, pero usualmente sin el uso de compresión.

De preferencia, el procedimiento de granulación en seco de la invención comprende compactación por rodillos de la SB 207266 o la sal de la misma. En forma alternativa, el procedimiento de granulación en seco puede comprender golpear con fuerza la SB 207266 o la sal de la misma. Para estos procedimientos de compactación alternativos de "compactación por rodillos" y "golpeo con fuerza", véase el "Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology", ed. D. M. Parikh, 1997, Marcel Dekker Inc., New York, capítulo 6 "Roller Compaction Technology", especialmente las páginas 119-132 (IV. Diseño de compactador de rodillos) y páginas 103-107, 112 y 115-116, cita que se incorpora en la presente como referencia. Para compactación por rodillos, véase también por ejemplo, el folleto "Roll Compaction" de Fitzpatrick Company, y el artículo "Introduction to Roll Compaction and the Fitzpatrick Chilsonator", los cuales se incorporan en la presente como referencia, y los

cuales están disponibles del sitio en la Internet de Fitzpatrick Company en www.fitzpatrick.be; y/o disponibles de The Fitzpatrick Company Europe N. V., Entrepotstraat 8, B-9100 Sint-Niklaas, Bélgica, fax: +32/3-766-10-84, correo electrónico: Fitzpatrick_Europe@compuserve.com; y/o disponible de The Fitzpatrick Company, 832 Industrial Drive, Elmhurst, IL 60126, USA, fax. +1-630-530-0832, www.fitzmill.com.

La compactación por rodillos implica típicamente alimentación por gravedad y/o mediante un gusano que alimenta el polvo de pregranulación que será compactado en el espacio ("espacio del rodillo") entre un par de rodillos contrarrotatorios que tienen ejes longitudinales sustancialmente paralelos. Ambos rodillos pueden estar fijos sobre sus ejes. Más preferiblemente, los ejes de los rodillos pueden ser movibles uno respecto del otro, por ejemplo, el eje de un rodillo estando fijado al bastidor del compactador, y el eje del otro rodillo siendo movable respecto al bastidor del compactador.

Los rodillos pueden tener superficies circunferenciales exteriores uniformes, pero tienen de preferencia superficies circunferenciales exteriores texturizadas, tales como rodillos de onda sinusoidal radiales, o más preferiblemente rodillos moleteados entrelazados. Las superficies circunferenciales exteriores texturizadas de los rodillos comprenden de preferencia corrugaciones (picos y valles) alineadas en general en la dirección del eje del rodillo ("rodillos corrugados"). Más preferiblemente, los rodillos corrugados son rodillos moleteados entrelazados; estos rodillos comprenden

primer y segundo rodillos, en donde las corrugaciones circunferenciales exteriores (picos y valles) del primer rodillo son alineables con, y/o parcialmente o totalmente entrelazables con, las corrugaciones circunferenciales exteriores (picos y valles) del segundo rodillo, cuando los rodillos están en relación circunferencialmente opuesta. Para los rodillos corrugados (por ejemplo, rodillos moleteados entrelazados), los picos de las corrugaciones pueden ser, por ejemplo, puntiagudos, redondeados o aplanados en sección transversal, pero de preferencia los picos de las corrugaciones son redondeados en sección transversal. Para los rodillos corrugados, las corrugaciones aumentan al máximo la cantidad de tiempo ("tiempo de residencia") que el fármaco pasa en la "zona de agarre" (véase más adelante) de los rodillos, aumentando al máximo la desaireación y la compactación de la SB-207266 o sus sales, en comparación con los rodillos uniformes, para este fármaco particular.

15 Durante la compactación por rodillos, se aplica presión, por ejemplo, presión hidráulica, a ambos rodillos o uno de los mismos, usualmente hacia el rodillo de eje movable (rodillo flotante) en una dirección para empujar los rodillos juntos. Mediante estos medios, la presión de compactación es suministrada a los rodillos. El polvo alimentado hacia el espacio del rodillo

20 frota contra la superficie del rodillo que gira hacia el espacio del rodillo, y es entonces extraído en el "área del ángulo de agarre" o "zona de agarre" cerca del espacio del rodillo en donde ocurre pre-densificación. El polvo pasa entonces entre los rodillos, y recibe la presión de compactación suministrada a

84
85

los rodillos; el polvo es de esta manera compactado (densificado).

5 Durante con la compactación por rodillos, el polvo de pregranulación que será compactado es alimentado de preferencia en el espacio del rodillo mediante un avance por tornillo sin fin rotatorio (por ejemplo, avance por tornillo sin fin de barrena) adyacente y dirigido hacia los rodillos. En una modalidad, los rodillos pueden ser sustancialmente horizontales y pueden estar sustancialmente a nivel entre sí, y puede usarse un "avance por tornillo sin fin vertical" posicionado arriba y dirigido hacia los rodillos. En otra modalidad, los rodillos pueden ser sustancialmente
10 horizontales y pueden estar posicionados uno arriba del otro, y puede usarse un "avance por tornillo sin fin horizontal" sustancialmente a nivel con y dirigido hacia el espacio del rodillo.

Un avance por tornillo sin fin preliminar opcional, por ejemplo, un avance por tornillo sin fin horizontal, puede usarse para medir el producto (la
15 mezcla de pregranulación que contiene fármaco) desde una tolva de entrada en una etapa de precompresión (precompactación). La velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar (por ejemplo, velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar horizontal) es típicamente de 0 a alrededor de 62 revoluciones por minuto (rpm), y/o de preferencia es de por lo menos aproximadamente 10
20 rpm, o por lo menos alrededor de 15 rpm, o por lo menos aproximadamente 20 rpm, y/o de preferencia es de hasta alrededor de 40 rpm o hasta aproximadamente 62 rpm. La velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar es más preferiblemente de alrededor de 10 rpm a aproximadamente

85
86

62 rpm, o de alrededor de 20 rpm a aproximadamente 62 rpm; aún más preferiblemente de alrededor de 10 rpm a aproximadamente 40 rpm o de alrededor de 15 rpm a aproximadamente 40 rpm; por ejemplo, de alrededor de 30 rpm (por ejemplo, ejemplo 11), de alrededor de 17 a aproximadamente 20 rpm (por ejemplo, ejemplo 12), o de alrededor de 20 rpm (por ejemplo, ejemplo 13).

Un avance por tornillo sin fin principal adyacente a los rodillos (corriente abajo desde algún avance por tornillo sin fin preliminar opcional), de preferencia un avance por tornillo sin fin principal vertical, se usa de preferencia, por ejemplo, para realizar precompresión y desaireación (precompactación) del polvo de pregranulación y para alimentar el polvo a los rodillos. La velocidad del avance por tornillo sin fin principal (por ejemplo, velocidad del avance por tornillo sin fin principal vertical) puede ser, por ejemplo, de hasta 600 rpm, pero es típicamente de 0 a aproximadamente 270 rpm, de preferencia de alrededor de 30 a aproximadamente 270 rpm o de alrededor de 30 a aproximadamente 100 rpm, más preferiblemente de alrededor de 40 a aproximadamente 90 rpm. Por ejemplo, la velocidad del avance por tornillo sin fin principal puede ser de alrededor de 100 rpm, o aproximadamente 70 rpm (por ejemplo, ejemplo 11), o de alrededor de 49 a aproximadamente 53 rpm (por ejemplo, ejemplos 12 y 13). La velocidad del avance por tornillo sin fin principal es importante para buena compactación, ya que esta alimentación suministra material directamente hacia los rodillos.

Un ejemplo de un compactador de rodillos que comprende

86
87

rodillos que son sustancialmente horizontales y están sustancialmente a nivel entre sí, un avance por tornillo sin fin principal vertical posicionado arriba, adyacente y dirigido hacia los rodillos, y corriente arriba de la alimentación principal vertical de un avance por tornillo sin fin preliminar horizontal es, por ejemplo, el compactador de rodillos Fitzpatrick Chilsonator IR220, disponible de Fitzpatrick Company (descrito en más detalle en el paso 2 del ejemplo 11 y mostrado en la figura 5).

En donde se usan un avance por tornillo sin fin preliminar y un avance por tornillo sin fin principal, la relación de la velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar: la velocidad del avance por tornillo sin fin principal, es típicamente de 1:30 a 1:1 o de 1:10 a 1:1.2, de preferencia de 1:5 a 1:1.5, más preferiblemente de 1:4 a 1:1.5, muy preferiblemente de 1:3.5 a 1:2. Esta relación facilita el flujo uniforme de material desde la tolva a través de la alimentación preliminar y alimentación principal hacia los rodillos, sin que se acumule demasiado o muy poco material entre las dos alimentaciones.

El flujo de material que contiene fármaco a través de una o más alimentaciones y en los rodillos, puede facilitarse opcionalmente mediante la formación de un vacío, por ejemplo, mediante conexión de vacío hacia una o más de las alimentaciones, en particular, mediante conexión de vacío con el avance por tornillo sin fin (principal) que alimenta material directamente hacia los rodillos. Esto facilita la desaireación y la precompactación y, por ejemplo, puede ser útil para altas concentraciones intragranulares del presente fármaco (la SB-207266 o la sal de la misma) que tiene una baja densidad.

87

78

La presión del rodillo puede ser, por ejemplo, de alrededor de 3.51 a aproximadamente 35.1 kN/cm, pero es típicamente de alrededor de 3.51 a aproximadamente 28.93 kN. La presión del rodillo es convenientemente de alrededor de 14.0 a aproximadamente 28.93 kN/cm o de alrededor de 14.0 a aproximadamente 35.1 kN/cm, por ejemplo, de alrededor de 14.0 kN/cm. Más preferiblemente, la presión del rodillo es de alrededor de 20 kN/cm a 28.93 kN/cm, y es idealmente de alrededor de 24 a aproximadamente 26 kN/cm (por ejemplo, véase los ejemplos 11 a 13).

La velocidad del rodillo puede ser típicamente de 0 a aproximadamente 17 rpm, pero es convenientemente de alrededor de 1.5 rpm a aproximadamente 17 rpm o de alrededor de 1.5 rpm a aproximadamente 10 rpm, por ejemplo, de alrededor de 10 rpm. Se encuentra que las bajas velocidades del rodillo aumentan el tiempo de residencia, y aumentan deseablemente la compactación del fármaco, pero velocidades demasiado lentas pueden atascar riesgosamente el material que contiene fármaco en los rodillos. De esta manera, de preferencia, la velocidad del rodillo es de alrededor de 1.5 rpm a aproximadamente 7 rpm, más preferiblemente de alrededor de 2 rpm a aproximadamente 6 rpm, aún más preferiblemente de alrededor de 2.5 rpm a aproximadamente 5.5 rpm, muy preferiblemente de alrededor de 3 a aproximadamente 5 rpm (por ejemplo, véase los ejemplos 11 a 13).

Debido quizá a la baja densidad del fármaco (SB 207266 o su sal), se ha encontrado (por ejemplo, al ir del ejemplo 12 al ejemplo 11) que

88
89

conforme aumenta la concentración del fármaco en la mezcla de pregranulación, la velocidad de flujo a través de los avances por tornillos sin fin disminuye. En este caso, para obtener una compactación ideal, es preferible aumentar la velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar y/o la

5 velocidad del avance por tornillo sin fin principal para proveer una velocidad de alimentación ideal de material hacia los rodillos, y/o para aumentar el tiempo de residencia en los rodillos. Por lo tanto, en particular cuando la SB-207266 o la sal de la misma está presente en los gránulos (es decir, durante la granulación en seco) en por lo menos 22%, o por lo menos 27%, o por lo

10 menos 32%, o por lo menos 35% de los gránulos (ingredientes intragranulares), entonces:

de preferencia la velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar, si dicha alimentación está presente, es de por lo menos alrededor de 20 rpm, o por lo menos aproximadamente 25 rpm o por lo menos alrededor

15 de 30 rpm, por ejemplo, de alrededor de 20 rpm a aproximadamente 62 rpm, aún más preferiblemente de alrededor de 25 rpm a aproximadamente 62 rpm o de alrededor de 25 rpm a aproximadamente 40 rpm, por ejemplo, de alrededor de 30 rpm (por ejemplo, ejemplos 11 y 14); y/o

de preferencia la velocidad del avance por tornillo sin fin principal

20 (por ejemplo, velocidad del avance por tornillo sin fin principal vertical), es de por lo menos alrededor de 56 rpm, o por lo menos aproximadamente 60 rpm, o por lo menos alrededor de 65 rpm, o por lo menos aproximadamente 70 rpm, por ejemplo, de alrededor de 56 rpm a aproximadamente 600 rpm o a

alrededor de 270 rpm, y es más preferiblemente de alrededor de 56 a aproximadamente 100 rpm o de alrededor de 60 a aproximadamente 90 rpm, y muy preferiblemente es de alrededor de 60 a aproximadamente 80 rpm, por ejemplo, de alrededor de 60 a aproximadamente 70 rpm (por ejemplo, 5 ejemplos 11 y 14); y/o

de preferencia la velocidad del rodillo es de hasta alrededor de 5 rpm, o hasta aproximadamente 4 rpm, o hasta alrededor de 3.5 rpm, y/o de preferencia es de por lo menos aproximadamente 1.5 rpm; más preferiblemente, la velocidad del rodillo es de alrededor de 1.5 rpm a 10 aproximadamente 4 rpm, aún más preferiblemente de alrededor de 2 rpm a aproximadamente 4 rpm, muy preferiblemente de alrededor de 2.5 rpm a aproximadamente 3.5 rpm, por ejemplo, de alrededor de 3 rpm (véase, por ejemplo, los ejemplos 11 y 14).

El espacio del rodillo puede ser, por ejemplo, de alrededor de 0.5 15 a aproximadamente 2 mm, por ejemplo, de alrededor de 0.7 a aproximadamente 1.3 mm.

La mezcla compactada por rodillos conforme sale de los rodillos, se denomina una "mezcla compactada", "hojuela" o "cinta".

De preferencia, la densidad de cintas es de alrededor de 1.0 a 20 aproximadamente 1.5 g/cc (g/ml).

Los gránulos formados mediante el procedimiento de granulación en seco son molidos de preferencia hasta un tamaño de partícula adecuado para su uso en tabletas o cápsulas. De preferencia, por ejemplo, para

90
91

compactación por rodillos, el mezcla compactada (hojuela, cinta) que sale de los rodillos, es molido hasta un tamaño de partícula adecuado para su uso en tabletas o cápsulas, por ejemplo, usando un molino triturador. Por ejemplo, los gránulos pueden ser molidos, de modo que pasen a través de un tamiz o criba con un tamaño de agujero de 2.80 mm, aproximadamente 2.46 mm, 2.36 mm, 1.70 mm, 1.65 mm, 1.60 mm, 1.40 mm, 0.81 mm, 500 μm o 250 μm . Los gránulos pueden hacerse pasar a través de dicho tamiz o criba durante o después de la molienda. De preferencia, el tamiz tiene un tamaño de agujero de 2.80 mm a 0.81 mm, más preferiblemente un tamaño de agujero de aproximadamente 2.46 mm a 1.40 mm, o un tamaño de agujero de aproximadamente 2.46 mm a 1.60 mm; esto es mejor, por ejemplo, para tabletas que incorporan los gránulos.

En uso, el molino, por ejemplo, molino triturador, puede estar girando, por ejemplo, a 1000 a 10000 rpm o 3000 a 8000 rpm, por ejemplo, aproximadamente 5000 rpm.

Un molino triturador preferible es uno con martillos y/o cuchillas. Como es sabido por los expertos en la técnica, este tipo de molino triturador comprende una cámara con un orificio de entrada (usualmente posicionado hacia arriba) para la entrada de los gránulos, un tamiz o criba (usualmente posicionado hacia abajo) para la salida de los gránulos molidos, y dispuesto entre los mismos en la cámara un huso girable saliente desde el cual está una pluralidad de hojas generalmente dispuestas radialmente, las cuales tienen en general un costado puntiagudo o de "cuchilla" como un costado dirigido

91
92

rotacionalmente, y un costado plano o de "martillo" como el otro costado opuesto dirigido rotacionalmente. Un ejemplo se muestra en la parte inferior de la figura 6, en donde el huso (girable en cualquier dirección) es 18, las cuchillas son 20, los martillos 22, y/o el tamiz/criba es 24. Dependiendo de la

5 dirección de rotación de huso, los costados de "cuchilla" ("cuchillas") y/o los costados de "martillo" ("martillo") de las hojas del huso están "hacia adelante" (es decir, forman el costado principal, el cual durante la rotación impacta los gránulos/partículas en la cámara del molino) – usualmente son cuchillas hacia adelante o martillos hacia adelante. Opcionalmente, el molino puede ser un

10 molino triturador con "martillos hacia adelante", pero de preferencia el molino es un molino triturador con "cuchillas hacia adelante". El modo de "cuchillas hacia adelante" tiende a controlar más el tamaño de partícula de los gránulos (por ejemplo, menos finos), y es general mejor para las tabletas. Por ejemplo, puede usarse un molino triturador FitzMill L1A (como se describe en el

15 ejemplo 1) (por ejemplo, disponible de Fitzpatrick, véase el ejemplo 1 para la dirección), con martillos y/o cuchillas hacia adelante, de preferencia usando una criba de 1.65 mm o de 2.36 mm, y de preferencia girando a 5000 rpm.

Otro tipo de molino alternativo es un "molino chirriador o raspador". Este molino comprende un rotor que comprende una flecha central

20 girable u oscilable unida (por ejemplo, mediante puntales generalmente radiales) a una pluralidad de barras o miembros dirigidos generalmente en la dirección del eje de la flecha central, pero separados de la flecha central. Todas las barras están generalmente separadas del eje de la flecha central

92
43

por casi la misma distancia. Este molino comprende también usualmente una "criba chirriadora o raspadora" curva que está separada de, y radialmente fuera de, las barras del rotor (usualmente separadas estrechamente a las barras), y capaz durante el uso de cernir o raspar los gránulos entre las barras rotatorias u oscilantes y la criba chirriadora para reducir de esta manera su tamaño de partícula. En general, la criba chirriadora tiene usualmente una sección transversal parcialmente circular, y es coaxial con la flecha del rotor central; y/o puede ser del tamaño de agujero como se describe en otras partes.

10 Otro tipo de molino alternativo es un granulador-rotor (granulador oscilante).

Otro tipo de molino triturador alternativo puede comprender una criba frustocónica (por ejemplo, de tamaño de agujero de 2.36 mm, 1.70 mm, 1.65 mm, 1.40 mm, 0.81 mm o 500 μ m) que forma la pared del molino, y un propulsor frustocónico coaxial axialmente girable separado estrechamente respecto de la criba que tritura los gránulos vertidos en el espacio entre la criba y el propulsor rotatorio. Una vez triturados hasta el tamaño necesario, los gránulos pueden escapar a través de los agujeros en la criba.

Opcionalmente, el molino puede ser integral con el compactador de rodillos, por ejemplo, como se muestra en la figura 6.

Cualquiera que sea el tipo de molino que se use, se prefiere que la densidad designada de los gránulos secos granulados (por ejemplo, compactados por rodillos) y molidos sea de alrededor de 1.0 a

93
94

aproximadamente 1.5 g/cc (g/ml) y/o de alrededor de 0.8 a aproximadamente 1.3 g/ml, más preferiblemente (por ejemplo, para mejor disolución) de alrededor de 0.8 a aproximadamente 1.2 g/ml, aún más preferiblemente de alrededor de 1.0 a aproximadamente 1.2 g/ml.

- 5 Opcionalmente, todo el material molido puede usarse durante la formación de la composición farmacéutica (por ejemplo, tableta o cápsula). En forma alternativa y de preferencia, los gránulos molidos pueden ser "clasificados", es decir, una porción de los mismos con una escala de tamaño de partícula particular predeterminada puede separarse (seleccionarse), por
- 10 ejemplo, para incorporación en la composición, excluyendo el material arriba de un tamaño de partícula predeterminado (por ejemplo, mediante tamizado), y/o excluyendo el material abajo de un tamaño de partícula predeterminado (por ejemplo, mediante tamizado). Por ejemplo, los gránulos molidos pueden
- 15 hacerse pasar a través de dos (o más) tamices de tamaño de agujero progresivamente decreciente y, por ejemplo, para dos tamices, el material que pase a través del primer tamiz (por ejemplo, un tamiz de 2.00 ó 1.00 ó 0.85 ó
- 0.81 mm), pero retenido por el segundo tamiz (por ejemplo, un tamiz de 75 ó 106 ó 150 ó 180 micras (μm), puede seleccionarse, por ejemplo, para su
- 20 incorporación en la composición. Los grandes gránulos retenidos por el primer tamiz, y/o los gránulos pequeños que pasen a través del segundo tamiz, pueden reciclarse opcionalmente, por ejemplo, alimentándolos en la etapa de pregranulación/tolva.

Los gránulos molidos y/o "clasificados" pueden tener la

94
95

granulometría como se describe más adelante.

De preferencia, después de la formación de los gránulos (por ejemplo, después de la compactación por rodillos) y molienda opcional hasta un tamaño adecuado, los gránulos son entonces (i) mezclados opcionalmente
5 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes extragranulares), y (ii) comprimidos opcionalmente en tabletas o llenados en cápsulas. Dichos excipientes extragranulares incluyen de preferencia un desintegrador y/o un lubricante, y/o incluyen opcionalmente un auxiliar de compresión y/o un llenador (diluyente) y/o un aglutinante, por ejemplo, como
10 se define en la presente.

Características preferidas del primer, segundo, tercer y cuarto aspectos de la invención

De preferencia, los gránulos contienen uno o más excipientes
15 intragranulares farmacéuticamente aceptables.

De preferencia, 90% o más o 95% o más en peso, o sustancialmente toda la SB 207266 o la sal de la misma, está presente en los gránulos que se obtienen o se preparan (se forman) mediante el procedimiento de granulación en seco.

20 De preferencia, la composición farmacéutica es oralmente administrable (capaz de ser administrada oralmente), por ejemplo, oralmente administrable a un humano.

De preferencia, la composición farmacéutica es una tableta (por

95
96

ejemplo, una tableta tragable), o la invención puede ser una cápsula que contenga la composición farmacéutica. La tableta puede ser, por ejemplo, redonda en sección transversal principal, pero de preferencia, la tableta es oval en sección transversal principal (sección transversal longitudinal).

- 5 De preferencia, 50% o más en peso o en volumen de los gránulos que incluyen la SB 207266 o sal de la misma, tiene un tamaño de partícula ≥ 75 micras (micrómetros), por ejemplo, 75 a 1000 ó 75 a 500 micras, más preferiblemente ≥ 100 micras (micrómetros), por ejemplo, 100 a 1000 ó 100 a 500 micras, muy preferiblemente ≥ 106 micras, por ejemplo, 106
- 10 a 1000 ó 106 a 500 micras, más preferiblemente ≥ 150 micras, por ejemplo, 150 a 1000 ó 150 a 500 micras, aún más preferiblemente ≥ 200 micras, por ejemplo, 200 a 1000 ó 200 a 500 micras. De preferencia, los gránulos que incluyen la SB 207266 o la sal de la misma tienen un tamaño de partícula definido por un "D50", o tamaño mediano de partícula, por ejemplo, en peso
- 15 (DM50) o en volumen (DV50), ≥ 100 micras, o una de las otras escalas de tamaño preferidas especificadas anteriormente.

- De preferencia, 70% o más en peso o en volumen de los gránulos que incluyen la SB 207266 o sal de la misma, tienen un tamaño de partícula ≥ 40 micras, por ejemplo, 40 a 1000 ó 40 a 500 micras, de
- 20 preferencia ≥ 50 micras, por ejemplo, 50 a 1000 ó 50 a 500 micras, más preferiblemente ≥ 53 micras, por ejemplo, 53 a 1000 ó 53 a 500 micras, aún más preferiblemente ≥ 63 micras, por ejemplo, 63 a 1000 ó 63 a 500 micras, muy preferiblemente ≥ 75 micras, por ejemplo, 75 a 1000 ó 75 a 500 micras.
-

De preferencia, 90% o más en peso o en volumen de los gránulos que incluyen la SB 207266 o sal de la misma, tiene un tamaño de partícula ≥ 10 micras (micrómetros), por ejemplo, 10 a 1000 micras, más preferiblemente ≥ 20 micras, por ejemplo, 20 a 1000 ó 20 a 500 micras, aún más preferiblemente ≥ 50 micras, por ejemplo, 50 a 1000 ó 50 a 500 micras, aún más preferiblemente ≥ 53 micras, por ejemplo, 53 a 1000 ó 53 a 500 micras, muy preferiblemente ≥ 75 micras, por ejemplo, 75 a 500 micras. De preferencia, los gránulos que incluyen la SB 207266 o sal de la misma tienen un tamaño de partícula definido por un "D10", por ejemplo, en peso (DM10) o en volumen (DV10), ≥ 10 micras, o una de las otras escalas de tamaño preferidas especificadas anteriormente. Como una definición alternativa, de preferencia 10% o menos en peso o en volumen de los gránulos que incluyen la SB 207266 o sal de la misma, tiene un tamaño de partícula ≤ 10 micras (micrómetros), más preferiblemente ≤ 50 micras, aún más preferiblemente ≤ 75 micras.

Las composiciones de la invención que contienen gránulos con los tamaños de partícula medio a grande mencionados anteriormente, son en general menos cohesivas, de mejor flujo, y usualmente son bien o aceptablemente bien comprimibles en tabletas, y de esta manera es menos probable que causen los problemas de formulación mencionados anteriormente. Un gran porcentaje de partículas con tamaños de partícula menores de 75 ó 100 micras podría llevar, por ejemplo, a problemas de compresión y/o uniformidad de la tableta, y un gran porcentaje de partículas

97
98

con tamaños de partícula mayores de 1000 micras, podría causar problemas de disolución.

De preferencia, 50% o más en peso o en volumen de las partículas de la SB 207266 o sal de la misma (por ejemplo, antes de la formación en gránulos y/o después de la formación en gránulos; por ejemplo, dentro de los gránulos) tiene un tamaño de partícula ≤ 75 micras (micrómetros), más preferiblemente ≤ 50 o ≤ 53 o ≤ 63 micras, aún más preferiblemente ≤ 20 micras, aún más preferiblemente ≤ 10 micras, muy preferiblemente ≤ 8 micras. En otras palabras, esto significa que de preferencia las partículas de la SB 207266 o sal de la misma (por ejemplo, antes de la formación en gránulos y/o después de la formación de gránulos; por ejemplo, dentro de los gránulos) tienen un tamaño de partícula definido por un "D50", o tamaño mediano de partícula, por ejemplo, en peso (DM50) o en volumen (DV50), ≤ 75 micras o ≤ 50 o ≤ 53 o ≤ 63 micras, o una de las otras escalas de tamaño preferidas especificadas anteriormente.

De preferencia, 10% o más en peso o en volumen de las partículas de la SB 207266 o sal de la misma (por ejemplo, antes de la formación en gránulos y/o después de la formación en gránulos; por ejemplo, dentro de los gránulos) tiene un tamaño de partícula ≤ 20 micras (micrómetros), más preferiblemente ≤ 10 micras, aún más preferiblemente ≤ 5 micras, aún más preferiblemente ≤ 2.5 micras, muy preferiblemente ≤ 2 micras. En otras palabras, esto significa que de preferencia las partículas de la SB 207266 o sal de la misma (por ejemplo, antes de la formación en gránulos

98
99

y/o después de la formación en gránulos; por ejemplo, dentro de los gránulos) tienen un tamaño de partícula definido por un "D10", por ejemplo, en peso (DM10) o en volumen (DV10), ≤ 20 micras, o una de las otras escalas de tamaño preferidas especificadas anteriormente.

- 5 De preferencia, 90% o más en peso o en volumen de las partículas de la SB 207266 o sal de la misma (por ejemplo, antes de la formación en gránulos y/o después de la formación en gránulos; por ejemplo, dentro de los gránulos) tiene un tamaño de partícula ≤ 100 micras (micrómetros), más preferiblemente ≤ 75 o ≤ 53 o ≤ 50 micras, aún más
- 10 preferiblemente ≤ 20 micras. En otras palabras, esto significa que de preferencia las partículas de la SB 207266 o sal de la misma (por ejemplo, antes de la formación en gránulos y/o después de la formación en gránulos; por ejemplo, dentro de los gránulos) tienen un tamaño de partícula definido por un "D90", por ejemplo, en peso (DM90) o en volumen (DV90) ≤ 100
- 15 micras, más preferiblemente ≤ 75 o ≤ 53 o ≤ 50 micras, aún más preferiblemente ≤ 20 micras.

- Como se describió anteriormente, la SB 207266 o sales de la misma con dichos tamaños de partícula pequeños, son las que más probablemente dan los problemas mencionados anteriormente, y es más
- 20 probable que se beneficien de la presente invención.

En general, los tamaños de partícula (D50, D10, D90 y otros) pueden medirse mediante tamizado con uno o más tamices (por ejemplo, para gránulos antes del procesamiento adicional en tabletas, y/o para medir el

polvo dentro de las cápsulas). Tamices adecuados incluyen tamices 53, 63, 75, 90, 106, 125, 150, 180, 212, 250, 300, 355, 425, 500, 600, 630, 710, 810 u 850 micras (μm), o tamices 1.00, 1.18, 1.40, 1.60, 1.65, 1.70, 2.00, 2.36, 2.46, 2.80, 3.35 ó 4.00 mm.

- 5 En forma alternativa, los tamaños de partícula pueden medirse mediante difracción láser, conocida también como dispersión de luz láser en ángulo reducido (LALLS). La difracción láser se basa en la distribución angular de luz dispersada. La difracción láser es conocida por los expertos en la técnica, y puede usar un algoritmo basado en un modelo óptico de
- 10 Fraunhofer o Mie, conocido también por los expertos en la técnica. Más detalles de la técnica de difracción láser pueden encontrarse en Clive Washington, "Particle Size Analysis in Pharmaceuticals and Other Industries, Theory and Practice", Ellis Horwood Limited, 1992, véase en particular el capítulo 6, p. 109-133, cuyos detalles se incorporan en la presente como
- 15 referencia. El cálculo de Fraunhofer se describe en la presente, y se realiza comúnmente usando el paquete de análisis de programas provisto como parte del aparato de difracción láser disponible comercialmente, por ejemplo, como se describe ahora. Un aparato de difracción láser adecuado incluye (a) el Malvern Mastersizer S, que se obtiene de Malvern Instruments Limited,
- 20 Enigma Business Park, Grovewood Road, Malvern, Worcestershire WR14 1XZ, Reino Unido, correo electrónico: www.malvern.co.uk; y (b) el Sympatec HELOS/QUIXEL, que se obtiene de Sympatec Reino Unido e Irlanda, Bury Business Centre, Kay Street, Bury BL9 6BU, Reino Unido, correo electrónico:

sympatec.uk@btinternet.com.

107

En forma alternativa, los tamaños de partícula pueden medirse directamente (por ejemplo, ópticamente, por ejemplo, mediante microscopio, o de otra manera), en particular en una tableta. Por ejemplo, los tamaños de partícula pueden medirse de esta manera en una sección a través de la tableta (por ejemplo, obtenidos rompiendo o cortando una tableta en dos piezas, y observando la cara en sección transversal); pueden medirse diámetros de partículas específicas que permitan un cálculo de la granulometría en volumen y de ahí en peso.

Los métodos de análisis granulométrico asumen típicamente esfericidad de las partículas en el cálculo de la distribución. En casos en donde se analizan partículas no esféricas, se requiere interpretación diestra para entender la influencia que la forma puede tener sobre tergiversar la granulometría. Sin embargo, técnicas de dimensionamiento de partículas que usan imágenes de las partículas, tales como microscopía, pueden inferir con precisión la forma y el tamaño de la partícula, aunque típicamente el tamaño se expresaría aún asumiendo esfericidad.

De preferencia, la SB 207266 o sal de la misma (por ejemplo, la sal HCl) es de una forma que se obtiene, por ejemplo, que se obtiene de preferencia mediante un procedimiento en el cual la SB 207266 o sal de la misma (por ejemplo, sal HCl) se disuelve en un alcohol de C_{1-4} para formar una solución, y se cristaliza de la solución mediante la adición de un hidrocarburo de C_5-C_{10} (por ejemplo, hexano y/o heptano, por ejemplo, n-

101
102

heptano), y/o un solvente que contenga un hidrocarburo de C₅-C₁₀ (por ejemplo, hexano y/o heptano, por ejemplo, n-heptano). El alcohol de C₁₋₄ puede comprender o es metanol, propanol (por ejemplo, isopropanol), butanol (por ejemplo, n-butanol o t-butanol) y/o etanol, o un solvente que contenga

5 etanol, tal como espíritus metilados industriales (IMS, por ejemplo, etanol que contenga metanol a aproximadamente 1%). Se prefiere el etanol o un solvente que contenga etanol. Dichos procedimientos forman con frecuencia la SB 207266 o sales de la misma con pequeños tamaños de partícula - por lo menos para la sal HCl - cuyos productos es más probable que den los

10 problemas mencionados anteriormente, y son los que se benefician más probablemente de la presente invención.

De preferencia, la N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende (por ejemplo, es) la sal

15 clorhidrato de SB 207266 (SB 207266-A), más preferiblemente la forma cristalina en forma de agujas de la sal clorhidrato de SB 207266. La forma cristalina en forma agujas puede ser, por ejemplo, opcionalmente como se describió anteriormente, y/o puede ser, por ejemplo, sustancialmente como se muestra en una o más de las figuras 1, 2 y 3, en particular la figura 3, y/o

20 sustancialmente como se describe en la descripción 2, y/o puede ser definida, por ejemplo, por más de 50% de los cristales en número o en volumen o peso siendo en forma de agujas o de otra manera alargados; y/o puede ser definida, por ejemplo, por más de 50% de los cristales en número o en

volumen o peso siendo $<75\ \mu\text{m}$ o $<100\ \mu\text{m}$ o $<200\ \mu\text{m}$ en longitud, y/o $<10\ \mu\text{m}$ o $<25\ \mu\text{m}$ en ancho. La forma cristalina en forma de agujas es una forma cristalina sustancialmente anhidra (por ejemplo, anhidra) de SB-207266-A. De esta manera, la SB-207266-A comprende de preferencia (por ejemplo, 70% o más u 80% o más o 90% o más es), o consiste esencialmente de, o es, una forma cristalina sustancialmente anhidra o anhidra de la misma. El contenido de agua de hidratación puede medirse mediante métodos conocidos, tales como el método de Karl Fischer (por ejemplo, como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos (por ejemplo, edición de 1990, páginas 1619-1621), o como se describe en la Farmacopea europea (por ejemplo, 2ª edición, 1992, parte 2, decimosexto fascículo en v. 3.5-6.1). La sal clorhidrato de SB 207266 (por ejemplo, la forma cristalina en forma de agujas y/o anhidra), tiene de preferencia un espectro infrarrojo (IR) (nujol mull) sustancialmente como se muestra en la figura 4; y/o tiene un espectro infrarrojo (IR) (nujol mull) con tres, cuatro, cinco, seis o más (por ejemplo, todos) de los valores máximos 3423, 3044, 2502, 1628, 1582, 1502, 1531, 1184, $748\ \text{cm}^{-1}$ (se permite cierta variación de los valores máximos, por ejemplo, $\pm$ alrededor de $2\ \text{cm}^{-1}$ o $\pm$ aproximadamente $1\ \text{cm}^{-1}$); y/o tiene un espectro infrarrojo (IR) (nujol mull) con tres, cuatro, cinco o más (por ejemplo, todos) de los valores máximos 1628, 1582, 1502, 1531, 1184, $748\ \text{cm}^{-1}$ (se permite cierta variación de los valores máximos, por ejemplo, $\pm$ alrededor de $2\ \text{cm}^{-1}$ o $\pm$ aproximadamente $1\ \text{cm}^{-1}$). Véase, por ejemplo, la descripción 2 para una descripción de la figura 4.

103
104

De preferencia, la SB 207266 o sal del misma, está presente en la composición y/o en los gránulos en por lo menos 3.5% en peso, más preferiblemente en por lo menos 4% en peso, o por lo menos 4.4% en peso o por lo menos 5% en peso o por lo menos 6% en peso o por lo menos 7% en peso o por lo menos 8% en peso o por lo menos 11% en peso o por lo menos 15% en peso o por lo menos 20% en peso, en peso de la composición, y/o en peso de los gránulos, respectivamente. De preferencia, la SB 207266 o sal de la misma está presente en la composición y/o en los gránulos en hasta 95% en peso, más preferiblemente hasta 70% en peso o hasta 60% en peso, más preferiblemente hasta 50% en peso o hasta 40% en peso, en peso de la composición, y/o en peso de los gránulos, respectivamente. Más preferiblemente, la SB 207266 o sal de la misma está presente en la composición y/o en los gránulos en 4.4-95 o 6-95 o 6-88% o 11-70% u 11-60% o 15-60%, en peso de la composición, y/o en peso de los gránulos, respectivamente. Por ejemplo, por ejemplo de los ejemplos 1 a 9, la SB 207266 o sal de la misma está presente en la composición en de 4.4% en peso a 35.2% en peso. Estos porcentajes preferidos se calculan como el peso real de la SB 207266 o la sal de la misma, incluyendo cualquier contraión o ácido añadido (por ejemplo, HCl para la sal HCl) que estén presentes.

Por ejemplo, por cada 250 mg de peso de la composición (por ejemplo, por cada 250 mg de peso de tableta recubierta o no recubierta), la composición comprende idealmente de alrededor de 10 a aproximadamente 150 mg, o de alrededor de 11 a aproximadamente 150 mg (por ejemplo, 10,

104
105

11, 22, 27.5, 33, 44, 55, 82.5, 88, 110 ó 132 mg), y la SB 207266 o la sal de la misma, tal como la sal clorhidrato (calculada como el peso real, incluyendo contraiones o ácidos añadidos); o de alrededor de 10 a aproximadamente 120 mg (por ejemplo, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 80, 100 ó 120 mg) de la SB 5 207266 o sal de la misma (calculada como la base libre).

De preferencia, la composición está en una forma de dosis unitaria (de preferencia, una tableta o cápsula, por ejemplo, una tableta de 250 mg en peso de tableta no recubierta). En este caso, de preferencia, una forma de dosis unitaria (por ejemplo, una tableta o cápsula) que es o que 10 comprende la composición, comprende de alrededor de 10 a aproximadamente 150 mg, o de alrededor de 11 a aproximadamente 150 mg, o 44 a 132 mg, o 44 a 110 mg, u 82.5 a 110 mg (por ejemplo, 10, 11, 22, 27.5, 33, 44, 55, 82.5, 88, 110 ó 132 mg, de preferencia 55 u 88 mg) de la SB 207266 o la sal de la misma, tal como la sal clorhidrato (calculada como el 15 peso real, incluyendo contraiones o ácidos añadidos). De preferencia, una forma de dosis unitaria (por ejemplo, una tableta o una cápsula) que es o que comprende la composición, comprende de alrededor de 10 a aproximadamente 120 mg, o 40 a 120 mg, o 40 a 100 mg, o 75 a 100 mg (por ejemplo, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 80, 100 ó 120 mg, de preferencia 50 u 80 20 mg) de la SB 207266 o la sal de la misma (calculada como la base libre).

De preferencia, los gránulos que contienen la SB 207266 o sal de la misma, contienen también un llenador (diluyente). La acción de mezclar el llenador con la SB 207266 o sal de la misma antes de la granulación, ayuda

con frecuencia a la formación de los gránulos. La granulación de la SB 207266 pura, o una sal de la misma, puede ser difícil.

De preferencia, el llenador (diluyente) es abrasivo. Esto ayuda a aligerar la cohesividad de la SB 207266 o sal de la misma, y mejora la fluidez

5 de los gránulos.

De preferencia, el llenador es frágil (opuestamente a elástico o plástico). La fragilidad puede determinarse mediante pruebas conocidas por los expertos en la técnica, tales como pruebas de estimulación por compactación las cuales determinan, por ejemplo, el módulo de Young del

10 llenador.

De preferencia, el llenador (diluyente) es insoluble, prácticamente insoluble, muy ligeramente soluble o ligeramente soluble (más preferiblemente insoluble o prácticamente insoluble) en un o el solvente de granulación, por ejemplo, agua y/o etanol y/o isopropanol. Los términos

15 "prácticamente insoluble", "muy ligeramente soluble" y/o "ligeramente soluble", pueden ser como se definen en la Farmacopea británica, la Farmacopea europea y/o la Farmacopea de los Estados Unidos. El término "prácticamente insoluble" de acuerdo a la Farmacopea británica de 1999 (página 11), indica que se requieren por lo menos 10 litros del solvente para disolver 1 gramo del

20 llenador/soluto (por ejemplo, a temperatura ambiente, por ejemplo, 15 ó 20 o de preferencia 25°C). El término "muy ligeramente soluble" de acuerdo a la Farmacopea británica, indica que por lo menos 1 litro y hasta 10 litros del solvente se requieren para disolver 1 gramo del llenador/soluto (por ejemplo, a

~~106~~
107

25°C). El término "ligeramente soluble" de acuerdo a la Farmacopea británica, significa que por lo menos 100 ml y hasta 1 litro del solvente se requieren para disolver 1 gramo del llenador/soluto (por ejemplo, a 25°C). El término "soluble" de acuerdo a la Farmacopea británica de 1999, significa que de 10 a 30 ml del solvente se requieren para disolver 1 gramo del soluto a temperatura ambiente (por ejemplo, 15 a 25°C). El término "libremente soluble" de acuerdo a la Farmacopea británica, significa que de 1 a 10 ml del solvente se requieren para disolver 1 gramo del soluto (por ejemplo, a 25°C). El término "muy soluble" de acuerdo a la Farmacopea británica, significa que menos de 1 ml del solvente se requiere para disolver 1 gramo del soluto (por ejemplo, a 25°C).

De preferencia, el llenador comprende (por ejemplo, es) cualquier sal de metal (por ejemplo, calcio o magnesio) farmacéuticamente aceptable que sea insoluble, prácticamente insoluble, muy ligeramente soluble o ligeramente soluble (de preferencia insoluble) en agua y/o etanol. La sal puede ser, por ejemplo, una sal de fosfato, fosfato ácido, carbonato, carbonato ácido o lactato. Dichas sales insolubles a ligeramente solubles, incluyen fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico (fosfato ácido de calcio), carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de magnesio, lactato de calcio (por ejemplo, el pentahidrato), etc., de modo que el llenador puede comprender (por ejemplo, es) una o más de estas sales.

De preferencia, el llenador comprende (por ejemplo, es) fosfato de calcio dibásico (es decir, fosfato dicálcico, fosfato ácido de calcio,

107
108

CaHPO₄). Más preferiblemente, el llenador comprende (por ejemplo, es) hidrato, por ejemplo, dihidrato de fosfato de calcio dibásico (es decir, hidrato de fosfato ácido de calcio, por ejemplo, el dihidrato o CaHPO₄·2H₂O). Puede usarse también fosfato de calcio dibásico anhidro. El CaHPO₄, por ejemplo, 5 hidratado o anhidro, es abrasivo y ayuda a aligerar la cohesividad de la SB 207266 o sal de la misma; y es insoluble en agua. En forma alternativa o adicionalmente, el llenador puede comprender fosfato de calcio, es decir, fosfato de calcio tribásico, Ca₃(PO₄)₂. El fosfato ácido de calcio puede actuar como un auxiliar de flujo, por ejemplo, durante la granulación en seco; facilita 10 en general la compactación por rodillos, y es denso.

Opcionalmente, puede usarse un llenador de grado fino (teniendo un tamaño de partícula medio o mediano de aproximadamente 5 a 30 µm, por ejemplo, 5 a 20 µm, o de alrededor de 9 a aproximadamente 15 µm). Por ejemplo, puede usarse opcionalmente CaHPO₄ de grado fino 15 (dihidrato o anhidro), tal como CalipharTM, por ejemplo, Caliphar D (dihidrato) o Caliphar A (anhidro) como se describe, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3a. ed, 2000; o Ca₃(PO₄)₂ de grado fino.

Sin embargo, se prefiere usar un llenador de grado grueso, es 20 decir, un llenador que tenga un tamaño de partícula medio o mediano ≥ 50 o ≥ 53 o ≥ 100 o ≥ 106 µm, y/o ≤ 425 o ≤ 300 o ≤ 250 o ≤ 200 µm, por ejemplo, 53-300 µm o 106-300 µm o 106-250 µm), por ejemplo, dihidrato de CaHPO₄ de grado grueso, tal como EmcompressTM o DI-TABTM (tamaño de partícula

promedio = aproximadamente 180 μm), o CaHPO_4 anhidro de grado grueso, tal como Emcompress AnhydrousTM o A-TABTM (tamaño de partícula promedio = aproximadamente 136 y alrededor de 180 μm , respectivamente), como se describe, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3a. ed.,

- 5 2000. EmcompressTM y Emcompress AnhydrousTM, están disponibles de Penwest Pharmaceuticals Co., en 801 First Street S. W., P.O. Box 99, Cedar Rapids, IA., USA, o en 2981 Route 22, Patterson, N.Y. 12563, USA. DI-TABTM y CalipharmTM están disponibles de Rodia, en Rhodia Inc., 259 Prospect Plains Road CN 7500, Cranbury, USA 08512-7500, o en Rhodia Organique,
- 10 190 avenue Thiers, 69457 Etoile Part-Dieu, Francia.

- El llenador está presente de preferencia en hasta 95% en peso de los gránulos, y/o hasta 85% o hasta 70% o hasta 60% en peso de la composición, y/o en peso de los gránulos. De preferencia, el llenador está presente en $\geq 15\%$ en peso o $\geq 20\%$ en peso o $\geq 30\%$ en peso de la
- 15 composición, y/o en peso de los gránulos. Por ejemplo, el llenador está presente de preferencia en de 15 a 85% o de 15 a 70% en peso de la composición, y/o en peso de los gránulos. Por ejemplo (por ejemplo, de los ejemplos 1 a 8 o el ejemplo 9), el llenador puede estar presente en de 33.8% a 64.6% y/o de 38.8% a 69.6% en peso de la composición. De preferencia, el
- 20 llenador comprende de alrededor de 10 a aproximadamente 90% en peso de los gránulos. De preferencia, el llenador es por lo menos parcialmente (por ejemplo, totalmente) intragranular.

De preferencia, la relación en peso del llenador (por ejemplo,

109
110

como se define en la presente): el fármaco (es decir, la SB-207266 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma) en la composición y/o en los gránulos, es de por lo menos 1:3, de preferencia por lo menos 1:2.5 o por lo menos 1:2 o por lo menos 2:3; y/o es de preferencia $\leq$ de alrededor de 10:1 o $\leq$ 5:1 o $\leq$ 3:1. Por ejemplo, la relación en peso del llenador: el fármaco en los gránulos, puede ser de preferencia de 1:3 a aproximadamente 10:1 (por ejemplo, de 1:3 a 10:1) o de 1:2 a aproximadamente 10:1 (por ejemplo, de 1:2 a 10:1), por ejemplo, de 2:3 a 10:1 o de 1:3 a 3:1 o de 1:2 a 3:1 o de 2:3 a 3:1. En forma conveniente, la relación en peso del llenador: el fármaco en la composición y/o los gránulos es como se definió anteriormente, en donde el llenador comprende (por ejemplo, es) uno o más de fosfato de calcio, fosfato ácido de calcio (por ejemplo, hidrato y/o anhidro), carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de magnesio y lactato de calcio (por ejemplo, pentahidrato); más preferiblemente, el llenador comprende (por ejemplo, es) fosfato de calcio y/o fosfato ácido de calcio (por ejemplo, hidrato y/o anhidro).

El llenador (por ejemplo, como se define en la presente, por ejemplo, CaHPO_4) puede ser intragranular, extragranular o en parte intragranular y en parte extragranular; véase, por ejemplo, los ejemplos 1 a 3 para CaHPO_4 . De preferencia, por lo menos parte (es decir, parte o el total de, por ejemplo, 50% o más o 70% o más o 90% o más del mismo) del llenador es intragranular, por ejemplo, véase los ejemplos 2 a 9. Más preferiblemente, el llenador es totalmente intragranular, por ejemplo, véase el ejemplo 2, ejemplos 4 a 10 que modifican el ejemplo 2, y ejemplos 11 a 16. Si el llenador

119

está por lo menos parcialmente presente intragranularmente (es decir, durante el procedimiento de granulación en seco), entonces de preferencia la relación intragranular de llenador: fármaco (es decir, la relación durante la granulación en seco) es de alrededor de 1:10 a aproximadamente 10:1, de preferencia por lo menos 1:3 o por lo menos 1:2 o por lo menos 1:2.5, o por lo menos 2:3 o $\geq$ 1:1, y/o es de preferencia $\leq$ 5:1 o $\leq$ 3:1. Más preferiblemente, la relación intragranular de llenador: fármaco, es decir, la relación durante la granulación en seco, es de 1:3 a aproximadamente 10:1 (por ejemplo, de 1:3 a 10:1), o de 1:2 a aproximadamente 10:1 (por ejemplo, de 1:2 a 10:1) o de 1:3 a 3:1, por ejemplo, de 1:1 a aproximadamente 10:1, o de 1:2 a 3:1 o de 1:1 a 3:1.

De preferencia, la composición incluye un excipiente que actúa como un auxiliar de compresión, por ejemplo, comprendiendo o siendo celulosa microcristalina (MCC). El auxiliar de compresión está presente de preferencia en por lo menos 3% en peso o por lo menos 5% en peso y/o $\leq$ 60% en peso o $\leq$ 50% en peso o $\leq$ 30% en peso, en peso de la composición, y/o en peso de los gránulos, más preferiblemente por lo menos 10% en peso o por lo menos 15% en peso, en peso de la composición, y/o en peso de los gránulos, aún más preferiblemente 10 a 50% en peso o 15 a 50% en peso o 15 a 30% en peso (por ejemplo, aproximadamente 20% en peso), en peso de la composición y/o en peso de los gránulos.

De preferencia, el auxiliar de compresión comprende (por ejemplo, es) celulosa microcristalina (MCC) que tenga un tamaño de partícula medio nominal de alrededor de 25 μm a aproximadamente 150 μm , más

112

preferiblemente de alrededor de 50 μm a aproximadamente 100 μm . Grados adecuados de MCC incluyen Avicel PH-102 (tamaño de partícula medio nominal de alrededor de 100 μm) y Avicel PH-101 (tamaño de partícula medio nominal de aproximadamente 50 μm), disponibles de FMC Corporation.

- 5 En forma alternativa, podría usarse manitol y/o lactosa (por ejemplo, lactosa comprimible, por ejemplo, lactosa anhidra o lactosa secada por aspersión) como el auxiliar de compresión. Dichos auxiliares de compresión, los cuales podrían clasificarse también como llenadores, se clasifican como auxiliares de compresión para los propósitos de la
- 10 especificación de esta patente. CaHPO_4 y sales de metal similares (por ejemplo, como se describió anteriormente), se clasifican como llenadores.

El término "auxiliar de compresión", significa un excipiente que facilita la compresibilidad general, por ejemplo, durante el procedimiento de granulación en seco y/o durante cualquier compresión en tabletas. Por

15 ejemplo, la MCC actúa para facilitar la deformación plástica cuando se realiza el tableteado, y facilita la compactación por rodillos.

El auxiliar de compresión puede estar presente dentro de los gránulos (es decir, es intragranular) y/o fuera de los gránulos (es decir, es extragranular). El auxiliar de compresión puede estar presente dentro

20 (extragranular) y/o fuera (extragranular) de los gránulos de la composición. De preferencia, el auxiliar de compresión es por lo menos parcialmente (por ejemplo, totalmente) intragranular.

De preferencia, la relación en peso intragranular, es decir, la

112
113

relación en peso durante el procedimiento de granulación en seco, del llenador (por ejemplo, como se define en la presente, por ejemplo, fosfato ácido de calcio): el auxiliar de compresión (por ejemplo, celulosa microcristalina, tal como Avicel PH-102 o PH-101), es $\geq 15:1$ o $\geq 7:1$ o $\geq 5:1$ o

5 $\geq 4:1$ o $\geq 3:1$ o $\geq 5:2$, y/o es de preferencia $\leq 1:3$ o $\leq 1:2$ o $\leq 2:3$ o $\leq 1:1$ o $\leq 3:2$.

Por ejemplo, la relación en peso intragranular del llenador: el auxiliar de compresión puede ser de 7:1 a 1:2, de preferencia de 5:1 a 2:3, más preferiblemente de 4:1 a 1:1, aún más preferiblemente de 3:1 a 3:2 o de 5:2 a 3:2, y muy preferiblemente de alrededor de 2:1 (por ejemplo, de 2.2:1 a 1.8:1, 10 de 2.1:1 a 2.0:1, o de 2.07:1 a 2.04:1).

Opcionalmente, la composición puede incluir un aglutinante. El aglutinante actúa para unir el fármaco (SB 207266 o una sal de la misma) sobre los otros ingredientes intragranulares, aumentando la concentración de los gránulos de modo que, por ejemplo, cuando son comprimidos, forman 15 enlaces más fuertes. El aglutinante es de preferencia un aglutinante celulósico, por ejemplo, comprendiendo o siendo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, HPMC de baja viscosidad, tal como Pharmacoat 603 fabricada por Shinogi, Japón). Otros aglutinantes celulósicos posibles pueden incluir hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), 20 hidroximetilcelulosa (HMC), metilcelulosa (por ejemplo, de baja viscosidad a viscosidad media), etil celulosa, etc. Otro aglutinante adecuado incluye povidona (polivinilpirrolidona, PVP; esta es un polímero no entrelazado esencialmente lineal, véase Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3a. ed,

113
174

2000), por ejemplo, povidona de grado K25, K30, K60 o K90, y/o povidona que tenga un peso molecular de alrededor de 50,000 a aproximadamente 1,000,000. El aglutinante puede estar presente de preferencia en de alrededor de 1 a aproximadamente 10% en peso de la composición, por ejemplo, de
5 alrededor de 2.5 a aproximadamente 10% en peso, o de alrededor de 1 a aproximadamente 5% en peso (por ejemplo, aproximadamente 5% en peso) de la composición. La HPMC está presente de preferencia en alrededor de 5% en peso. El aglutinante puede estar presente dentro (intragranular) y/o fuera (extragranular) de los gránulos de la composición (las opciones intragranular y
10 extragranular no excluyen la posibilidad de que una porción del aglutinante esté presente en la región no señalada).

Sin embargo, de preferencia, la composición no incluye aglutinante de HPMC; más preferiblemente, la composición no incluye aglutinante (por ejemplo, véase los ejemplos 9 y 11 a 16).

15 De preferencia, la composición incluye un desintegrador (por ejemplo, desintegrador de tabletas), tal como almidón glicolato de sodio (por ejemplo, Primojel o Explotab™, el último estando disponible de Penwest Pharmaceuticals Co., en 801 First Street S. W., P.O. Box 99, Cedar Rapids, IA., USA, o en 2981 Route 22, Patterson, N.Y. 12563, USA), croscarmelosa
20 de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™) o crospovidona (polivinilpirrolidona entrelazada). El desintegrador puede estar presente de preferencia en alrededor de 1 a aproximadamente 10% en peso de la composición, por ejemplo, de alrededor de 2.5 a aproximadamente 10% en peso, o de

114
115

alrededor de 3.7 a aproximadamente 10% en peso, o de alrededor de 5 a aproximadamente 10% en peso, o de alrededor de 1 a aproximadamente 5% en peso (por ejemplo, aproximadamente 5% en peso) de la composición. El almidón glicolato de sodio está presente de preferencia en aproximadamente 5% en peso. El desintegrador puede estar presente dentro (intragranular) y/o fuera (extragranular) de los gránulos de la composición (la opción intragranular y la opción extragranular no excluyen la posibilidad de que una porción del desintegrador esté presente en la región no establecida). De preferencia, el desintegrador está presente en por lo menos parcialmente (por ejemplo, totalmente) extragranularmente.

De preferencia, la composición incluye un lubricante, por ejemplo, comprendiendo o siendo un estearato de metal alcalinotérreo tal como estearato de calcio, o más preferiblemente estearato de magnesio. De preferencia, el lubricante puede estar presente en de alrededor de 0.2 a aproximadamente 5% en peso, o más preferiblemente de alrededor de 0.2 a aproximadamente 2% en peso, o de alrededor de 0.5 a aproximadamente 2% en peso (por ejemplo, alrededor de 1% o aproximadamente 2% en peso), en peso de la composición y/o en peso de los gránulos. De preferencia, por lo menos una parte del lubricante está presente dentro de los gránulos (intragranular) (lo cual no excluye la posibilidad de que una porción del lubricante esté presente fuera de los gránulos). Esto permite lubricación durante el paso de granulación en seco, y reduce al mínimo dificultades del procedimiento tales como adherencia de los ingredientes granulados a las

115
116

partes metálicas de la maquinaria en, por ejemplo, un compactador de rodillos. Más preferiblemente, el lubricante puede estar presente intragranularmente y extragranularmente. Opcionalmente, el lubricante intragranular está presente en de alrededor de 1% a aproximadamente 35%, o de alrededor de 1% a aproximadamente 25%, o más preferiblemente de alrededor de 1% a aproximadamente 12%, en peso de los gránulos.

Los gránulos (es decir, los ingredientes intragranulares) pueden formar opcionalmente de alrededor de 2% a aproximadamente 99.8% en peso, o de alrededor de 2% a aproximadamente 99% en peso, por ejemplo, de alrededor de 4% a aproximadamente 95% en peso, o de alrededor de 4% a aproximadamente 75% en peso, o de alrededor de 2% a aproximadamente 75% en peso, de la composición. Los gránulos (es decir, los ingredientes intragranulares) forman de preferencia de alrededor de 50% a aproximadamente 99.8%, o de alrededor de 75% a aproximadamente 99.8% en peso de la composición. Más preferiblemente, los gránulos forman de alrededor de 50% a aproximadamente 99%, o de alrededor de 75% a aproximadamente 99% en peso de la composición. Por ejemplo, los gránulos pueden formar de aproximadamente 90% a 99.8%, o de alrededor de 90% a aproximadamente 99%, o de alrededor de 95% a aproximadamente 99% en peso de la composición. En forma alternativa, los gránulos pueden formar 100% en peso de la composición (es decir, sin excipientes extragranulares).

Un quinto aspecto de la invención provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende N-[(1-ⁿbutil-4-

#6
117

piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con uno o más excipientes (vehículos) farmacéuticamente aceptables, el procedimiento comprendiendo:

5 (a) disolver la SB 207266 o sal de la misma en un alcohol de C₁₋₄ para formar una solución,

(b) cristalizar la SB 207266 o sal de la misma de la solución mediante la adición de un hidrocarburo de C₅-C₁₀ (por ejemplo, hexano y/o heptano) y/o un solvente que contenga un hidrocarburo de C₅-C₁₀ (por
10 ejemplo, hexano y/o heptano), y

(c) formar por lo menos parte de la SB 207266 o sal de la misma en gránulos mediante un procedimiento de granulación en seco.

El alcohol de C₁₋₄ puede comprender o es metanol, propanol (por ejemplo, isopropanol), butanol (por ejemplo, n-butanol o t-butanol) y/o etanol,
15 o un solvente que contenga etanol, tal como espíritus metilados industriales (IMS, por ejemplo, etanol que contenga etanol a aproximadamente 1%). Se prefiere el etanol o un solvente que contenga etanol.

El procedimiento de granulación en seco y/o los excipientes pueden ser como se describen en la presente.

20 En este quinto aspecto de la invención, se prefiere en particular que la SB 207266 o sal de la misma comprenda (por ejemplo, sea) la sal clorhidrato de SB 207266, la forma cristalina en forma de agujas de la misma.

La SB 207266 o la sal de la misma puede administrarse

117
118

convenientemente mediante cualquiera de las vías que se usan convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo, parenteralmente, oralmente, tópicamente o mediante inhalación.

Los procedimientos para obtener la composición y/o tableta y/o cápsula pueden incluir mezclado, granulación y compresión de los ingredientes, según sea adecuado, para la preparación deseada.

Los excipientes/vehículos usados en la composición deben ser "farmacéuticamente aceptables", en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para quien los recibe.

El vehículo farmacéuticamente aceptable usado puede ser, por ejemplo, un sólido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, magnesia, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. En forma similar, el vehículo puede incluir material retardador de tiempo bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Puede usarse una amplia variedad de formas farmacéuticas. De esta manera, si se usa un vehículo sólido, la preparación puede ser tableteada, o puede colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pella, o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero es de preferencia de alrededor de 25 mg a aproximadamente 1 g.

Utilidad/aplicación industrial

La composición farmacéutica que contiene SB 207266, o una sal de la misma, que se obtiene o se produce mediante el procedimiento de la presente invención, puede usarse en el tratamiento o profilaxis de arritmias auriculares tales como fibrilación auricular (AF), y/o en el tratamiento o 5 profilaxis de reconstrucción auricular. Se prefiere fibrilación auricular. En particular, se piensa que composiciones tales como tabletas que contengan SB 207266 o una sal de la misma, pueden administrarse a pacientes con fibrilación auricular (AF) sintomática persistente, para inhibir las recidivas sintomáticas de fibrilación auricular en estos pacientes. Un protocolo clínico 10 propuesto se da en el ejemplo 17 más adelante.

Por lo tanto, la invención provee también un método de tratamiento o profilaxis de arritmia auricular, tal como fibrilación auricular, el cual comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, humano) que necesita de dicho tratamiento o profilaxis, una cantidad efectiva de una 15 composición farmacéutica como se define en la presente, o que se obtiene o se produce mediante el procedimiento como se define en la presente. La invención provee también un método para inhibir recidivas sintomáticas de fibrilación auricular en un mamífero (por ejemplo, humano) con fibrilación auricular sintomática persistente, el cual comprende administrar al mamífero 20 una cantidad efectiva de una composición farmacéutica como se define en la presente, o que se obtiene o se produce mediante el procedimiento como se define en la presente.

Las composiciones de SB 207266 podrían reducir también la

119
120

recidiva de apoplejía en pacientes con fibrilación auricular. Las composiciones de SB 207266 podrían ser también útiles en el tratamiento y/o profilaxis de incontinencia urinaria, y/u otros usos como se describe en el documento WO 93/18036.

5 Todas las publicaciones incluyendo, pero no limitadas a, patentes y solicitudes de patente citadas en esta especificación, se incorporan en la presente como referencia, como si se indicara que cada publicación individual se incorpora específicamente e individualmente en la presente como referencia, como se describe en la presente.

10

EJEMPLOS

La invención se describirá ahora haciendo referencia a las descripciones y ejemplos siguientes que son solamente ilustrativos, y que no
15 deberán considerarse como una limitación del alcance de la presente invención, el cual es definido en particular por las reivindicaciones.

Las descripciones ejemplifican algunos métodos no limitativos por los cuales la SB 207266 y/o su sal clorhidrato pueden obtenerse; otros métodos son posibles. Los ejemplos no limitativos (diferentes del ejemplo
20 comparativo) ejemplifican procedimientos de granulación en seco, preparando una composición farmacéutica que comprende SB 207266 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, partiendo de la SB 207266 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y ejemplifican las composiciones

JZC
121

farmacéuticas granuladas en seco preparadas de esta manera, de acuerdo a las modalidades de la invención.

Los ejemplos y/o descripciones se describen en parte haciendo referencia a las figuras, en donde:

5 La figura 1 es una micrografía (fotografía) a escala que muestra las etapas iniciales de formación de cristales en forma de agujas de clorhidrato de N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266-A), durante el paso de cristalización de la descripción 2. Son evidentes agujas delgadas largas.

10 La figura 2 es una micrografía a escala que muestra las etapas finales de formación de los cristales en forma de agujas de SB-207266-A mostrados en la figura 1, después en el paso de cristalización de la descripción 2. Las agujas se han hecho más anchas.

15 La figura 3 es una micrografía a escala que muestra los cristales de SB-207266-A de la figura 2, después de que han sido agitados, lavados y transferidos a un horno de vacío para secado en la descripción 2. Las agujas largas de la figura 2 han sido rotas en cristales más cortos.

20 Las figuras 1 a 3 son ilustrativas y, a menos que se indique de otra manera, no deberán considerarse como una limitación del alcance de la presente invención, el cual es definido en particular por las reivindicaciones. Ocurre diferente formación de cristales y/o transformación de cristales, y son posibles diferentes dimensiones de los cristales, y están dentro del alcance de la invención, a menos que se indique de otra manera.

121
122

La figura 4 es un espectro infrarrojo (IR) (nujol mull) de la forma cristalina sustancialmente anhidra en forma de agujas de la sal clorhidrato de SB-207266 (SB-207266-A), que se produce mediante las descripciones 1 y 2 y se describe en la descripción 2.

5 La figura 5 es un dibujo en sección transversal de ciertas partes de un compactador de rodillos Fitzpatrick Chilsonator IR220 del tipo usado en los ejemplos 1 y 11, y como se describe en más detalle en el paso 2 del ejemplo 11.

La figura 6 es un dibujo en sección transversal de ciertas partes
10 de un compactador de rodillos Fitzpatrick Chilsonator IR220 (arriba) y (abajo) de un molino triturador FitzMill L1A que tiene una flecha central/huso 8 con cuchillas salientes 20 y martillos 22 y un tamiz/criba 24, y como se describió anteriormente en detalle en la descripción.

15 Descripciones

Puede obtenerse SB 207266 - N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida - usando los métodos de síntesis descritos en la introducción, por ejemplo, de preferencia, como se describe en uno o más de los documentos WO 98/07728, WO 98/11067; WO
20 00/03983; y/o WO 00/03984.

Para un método para obtener la sal clorhidrato de SB 207266 a partir de la base libre, véase en particular el método B en la página 8, renglones 10 a 19 del documento WO 98/07728, y variaciones menores del

122
123

mismo, las cuales se describen en detalle en las secciones de "antecedentes de la invención" y "breve descripción de la invención" anteriores. Una variación menor y totalmente equivalente del método B del documento WO 98/07728, se da en detalle en la descripción 1 siguiente, en la cual se usan espíritus metilados industriales (IMS) en lugar de etanol, y se usa n-heptano en lugar de hexano en el paso de cristalización. En las descripciones 1 y 2, el tipo específico de IMS usado era etanol que contenía metanol a aproximadamente 1%. La descripción 2 da un método alternativo para obtener la sal clorhidrato de SB 207266 a partir de la base libre, usando cloruro de acetilo en lugar de HCl anhidro.

Descripción 1: clorhidrato de N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida; método de HCl anhidro

Se disolvió N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) (100 g, 0.27 moles) en espíritus metilados industriales (IMS) (825 ml), y la solución resultante se filtró para remover la materia en partículas. Se añadió HCl anhidro en los IMS (174 ml, 1.7 M, 0.29 moles), haciendo que el producto se precipitara de la solución. La suspensión se calentó para redissolver el sólido, y se añadió n-heptano (550 ml). Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a aproximadamente 0-5°C, y se agitó a esa temperatura durante aproximadamente una hora. El sólido se aisló mediante filtración, y se secó en vacío a aproximadamente 40°C, para dar el producto, clorhidrato de N-[(1-

123
124

ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB-207266-A) (98 g), con 89% de rendimiento.

Las densidades globales de SB-207266-A de la descripción 1 (y/o una variante usando etanol en lugar de IMS) eran reducidas, y se
5 midieron como:

10	Lote	Densidad global aireada g/ml	Densidad global designada g/ml
	BDC-H-01c	0.136	0.250
	BDC-G-02c	0.142	0.300
	BDC-G-03c	0.173	0.339
	BDC-G-04c	0.146	0.310
	BDC-G-05c	0.152	0.308

Descripción 2: clorhidrato de N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-
dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida; método de cloruro de
15 acetilo y análisis de partículas

1. Se disuelve N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) (20 g, 54 mmoles, 1 mol
equivalente) en espíritus metilados industriales (IMS) (160 ml), y la solución se
filtra en un recipiente de 500 ml. [Es deseable usar un auxiliar de filtración
20 para remover las materias inorgánicas que pudieran estar presentes como un
polvo fino]. El residuo se lava con IMS (20 ml).

2. Se añade lentamente cloruro de acetilo filtrado (4.6 ml, 64 mmoles, 1.2 moles equivalentes) a <45°C (por ejemplo, a temperatura

124
125

ambiente, por ejemplo, aproximadamente 15-25°C) a la solución filtrada de SB-207266 en IMS, la cual está también a <45°C (por ejemplo, temperatura ambiente). La reacción es exotérmica, de modo que la velocidad de adición de cloruro de acetilo debe controlarse, a fin de que la temperatura de la mezcla de reacción continúe estando abajo del punto de ebullición del cloruro de acetilo (50°C), y de preferencia abajo de 45°C. En esta modalidad, se añade cloruro de acetilo durante 30 minutos. [Debe evitarse el contacto del cloruro de acetilo con metales que contengan materiales ferrosos, ya que esto puede causar coloración azul de las soluciones]. Los residuos de cloruro de acetilo del recipiente se enjuagan en la mezcla de reacción con IMS filtrados (20 ml).

3. La mezcla resultante se calienta a 70-80°C para dar una solución. El paso 4 puede seguir entonces inmediatamente, tan pronto como se haya obtenido una solución; o alternatively, la solución caliente puede conservarse y agitarse a 70-80°C durante 10 minutos antes del paso 4.

4. Se añade n-heptano filtrado (100 ml) a temperatura ambiente a la solución caliente (60-80°C, por ejemplo, 60-70°C) durante aproximadamente 1 hora, manteniendo la temperatura de la solución a 60-80°C, por ejemplo, 60-70°C. El paso 5 puede seguir entonces inmediatamente, o después de un intervalo breve (por ejemplo, 10 minutos).

5. La mezcla se enfría a 0-5°C, durante un período que depende del tamaño y la capacidad de enfriamiento del recipiente (por ejemplo, puede enfriarse durante un período de alrededor de 30 minutos a aproximadamente 2 horas). La mezcla enfriada que contiene cristales se agita durante 1 hora.

425
126

6. Se separa el producto cristalino del solvente enfriado mediante filtración, por ejemplo, usando un embudo de Buchner, y se lava con 1:1 IMS: n-heptano (20 ml) filtrado. El producto es un sólido fino el cual se filtra lentamente. El producto se seca bajo vacío a 40°C, por ejemplo, en un horno de vacío, para dar el producto, clorhidrato de N-[(1-"butil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB-207266-A, 20.4 g, 93% de rendimiento), como cristales de color blanco. Los rendimientos pueden variar, y pueden ser típicamente de alrededor de 85 a aproximadamente 95%. Valores de densidad típicos: densidad global aireada = aproximadamente 0.14 g/ml, densidad global designada = aproximadamente 0.31 g/ml.

Análisis de partículas

Las figuras 1, 2 y 3 ilustran los pasos de transformación y formación de cristales para la sal clorhidrato SB-207266-A, durante los varios pasos de la descripción 2. Se observará que las figuras 1 a 3 son ilustrativas y, a menos que se indique de otra manera, no deberán considerarse como una limitación del alcance de la presente invención, el cual es definido en particular por las reivindicaciones. Diferentes resultados de formación de cristales y/o transformación de cristales, y diferentes dimensiones de cristales, son posibles, y están dentro del alcance de la invención, a menos que se indique de otra manera.

La figura 1 ilustra las etapas iniciales de la formación de

126
127

cristales, lo cual ocurre durante y/o después de la adición, durante 1 hora, de n-heptano a 60-70°C (paso 4), y/o durante el enfriamiento a partir de 60-70°C a 0-5°C (paso 5). Puede observarse que se producen inicialmente cristales de SB-207266-A delgados y largos (generalmente $>100\ \mu\text{m}$) en forma de agujas.

5 La figura 2 ilustra las etapas finales de la formación de cristales, al término de la agitación durante 1 hora a 0-5°C en el paso 5. Cristales largos ($>100\ \mu\text{m}$) en forma de agujas de SB-207266-A son aún evidentes, pero estos tienen un ancho (diámetro) ligeramente mayor debido al crecimiento del cristal.

10 Como se muestra en las figuras 1 y 2, los cristales en forma de agujas de SB-207266-A formados (por ejemplo, $>75\%$ de ellos en número o en volumen o peso) son generalmente $>100\ \mu\text{m}$ o $>200\ \mu\text{m}$ en longitud. Sin embargo, los cristales en forma de agujas (por ejemplo, $>75\%$ de ellos en número o en volumen o peso) son usualmente $<10\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, figura 1) o $<25\ \mu\text{m}$ (por ejemplo, figura 2) en ancho (dimensión lateral).

La figura 3 ilustra los cristales de SB-207266-A después de que han sido agitados, lavados y transferidos al horno de vacío para secado. Puede observarse que las agujas largas de la figura 2 han sido rotas en cristales mucho más cortos que generalmente (por ejemplo, $>50\%$ de ellos en número o en volumen o peso) tienen aún forma de agujas, o de otra manera son alargados, pero $<75\ \mu\text{m}$ o $<100\ \mu\text{m}$ o $<200\ \mu\text{m}$ en longitud. Algunos cristales muy pequeños son evidentes en la figura 3.

Se piensa que el análisis granulométrico de los cristales

127
128

rotos/acortados de la figura 3, es similar al mostrado en el cuadro 1.

Datos espectroscópicos

La figura 4 muestra a un espectro infrarrojo (IR) (un espectro de
5 nujol mull) para la sal clorhidrato cristalina SB-207266-A formada a partir de
las descripciones 1 y/o 2. Esta es una forma cristalina sustancialmente
anhidra de SB-207266-A. Se observan valores máximos de IR debido a la SB-
207266-A en el número de ondas 3423, 3044, 2502, 1628, 1582, 1502, 1531,
1184, 748 cm^{-1} (precisión a aproximadamente $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ o 1 cm^{-1}). Se piensa
10 que los valores máximos a aproximadamente 2960-2850, alrededor de 1466,
aproximadamente 1327 y alrededor de 721 cm^{-1} , se deben al nujol. La
asignación tentativa de los valores máximos de IR de la SB-207266-A, es la
siguiente:

	Número de ondas (cm^{-1})	Asignación
15	3423	Tramo de enlace de amida N-H
	3044	Tramo de enlace de C-H (aromático)
	2502	Tramo de enlace $\text{N}^+\text{-H}$
	1628	Tramo de enlace C=O
	1582 y 1502	Modo de anillo
	1531	Amida II
	1184	Tramo de enlace C-O
	748	C-H (4H) fuera de la deformación del enlace plano

20

Modificación de la descripción 2

En una modalidad alternativa de la descripción 2, especialmente
preferible sobre una escala mayor, en lugar de usar un embudo de Buchner y

428
129

horno de vacío, el producto cristalino se separa mediante filtración, se lava y se seca al vacío en una pieza de aparato individual (a saber, un filtro-secador), opcionalmente con agitación lenta (por ejemplo, agitación mecánica) del producto cristalino, por ejemplo, durante el secado.

5

EJEMPLO COMPARATIVO

Tabletas obtenidas mediante granulación en húmedo

Se obtuvieron tabletas que contenían la sal clorhidrato de SB
10 207266 (SB 207266-A) en cantidades de 10, 25 ó 40 mg (medidas como la base libre) de acuerdo a la composición en el cuadro siguiente. Este procedimiento y composición **no** están de conformidad con la presente invención, y es el ejemplo 4 del documento WO 02/11733 A1.

129
130

Ingrediente	Composición del ejemplo comparativo				
	Función	Cantidad (mg/tableta)			
		concentración de 10 mg de la tableta	concentración de 25 mg de la tableta	concentración de 40 mg de la tableta	
5	<u>Ingrediente activo</u>				
	SB-207266-A (clorhidrato)	API	11.0*	27.5*	44.0*
	<u>Otros ingredientes</u>				
	Celulosa microcristalina (por ejemplo, Farmacopea europea o Formulario nacional)	Auxiliar de compresión y granulación	50.0	50.0	50.0
	Hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Farmacopea de los Estados Unidos) (por ejemplo, Pharmacoat 603)	Aglutinante	12.5	12.5	12.5
10	Almidón glicolato de sodio (por ejemplo, Formulario nacional o Farmacopea europea)	Desintegrador	12.5	12.5	12.5
	Dihidrato de fosfato ácido de calcio (dihidrato de fosfato de calcio dibásico) (por ejemplo, Farmacopea europea o Farmacopea de los Estados Unidos)	Diluyente principal	161.5	145.0	128.5
	Estearato de magnesio (por ejemplo, Farmacopea europea o Formulario nacional)	Lubricante	2.5	2.5	2.5
15	Agua purificada** (por ejemplo, Farmacopea europea o Farmacopea de los Estados Unidos)	Solvente de granulación	**	**	**
	Opadry White YS-1-7003	Recubrimiento superficial	6.25	6.25	6.25
	Agua purificada**		**	**	**
	Peso total de la tableta		256.25	256.25	256.25

20 **Equivalente a 10, 25, 40 mg, respectivamente, de base libre pura

 **Removida durante el procesamiento

Las tabletas de SB-207266-A de este ejemplo comparativo, se empaacan en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapas de

plástico de sellado por inducción y resistentes a niños.

La formulación de este ejemplo comparativo usó un procedimiento de granulación en húmedo que usa un excipiente principal insoluble, dihidrato de fosfato de calcio dibásico (o fosfato dicálcico). El dihidrato de fosfato de calcio dibásico es el diluyente principal junto con la celulosa microcristalina, la cual se añade para dispersar el solvente de granulación y para facilitar la compresibilidad general. El agente aglutinante añadido es hidroxipropilmetilcelulosa, y la granulación se lleva a cabo en un granulador mezclador convencional. La mezcla de gránulos seca, se criba y se mezcla con almidón glicolato de sodio como desintegrador y estearato de magnesio como lubricante, para formar la mezcla de compresión. Se producen tabletas en una prensa tableteadora giratoria adecuada, y pueden ser de forma oval o redonda.

15

EJEMPLO COMPARATIVO

Procedimiento de fabricación detallado, controles en progreso y procedimiento de ensamble

Se mezclan SB-207266-A, celulosa microcristalina, dihidrato de fosfato de calcio dibásico e hidroxipropilmetilcelulosa. Se añade agua purificada a los polvos combinados mientras se mezclan en un granulador-mezclador de alto esfuerzo cortante. Los gránulos se secan en un secador de lecho fluido, y se transfieren entonces a un mezclador, en donde se combinan

~~131~~
132

con almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio. La mezcla lubricada se comprime en núcleos de tableta usando una prensa tableteadora giratoria. Los núcleos de las tabletas se recubren superficialmente usando una dispersión acuosa de Opadry White YS-1-7003.

5

Procedimiento:

1.0 Granulación

1.1 Mezclar SB-207266-A, celulosa microcristalina,
10 hidroxipropilmetilcelulosa y dihidrato de fosfato de calcio dibásico en un granulador-mezclador de alto esfuerzo cortante adecuado.

1.2 Añadir al agua purificada para efectuar la granulación.

1.3 Secar los gránulos en un secador de lecho fluido.

1.4 Hacer pasar los gránulos secos a través de una criba de
15 acero inoxidable usando un molino adecuado.

1.5 Determinar el rendimiento de los gránulos.

2.0 Fabricación de la mezcla de compresión

2.1 Mezclar las cantidades requeridas de almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio, con los gránulos secados.

2.2 Determinar el rendimiento de la mezcla de compresión.
20

3.0 Compresión de la tableta

3.1 Transferir la mezcla de compresión a una máquina tableteadora adecuada.

3.2 Comprimir las tabletas.

3.3 Determinar el rendimiento de las tabletas comprimidas.

4.0 Recubrimiento superficial

5 4.1 Transferir los núcleos de las tabletas a una máquina de recubrimiento adecuada.

4.2 Hacer girar los núcleos y rociar dispersión acuosa de Opadry.

4.3 Muestras de prueba liberada se toman aleatoriamente del lote, y se marcan adecuadamente.

5.0 Llenado de las botellas

10 5.1 Se llenan botellas de HDPE hasta el nivel adecuado, se sellan por inducción, y se adaptan con una tapa resistente a anillos, usando equipo adecuadamente automatizado.

Se registraron los siguientes datos para algunas tabletas recubiertas superficialmente de acuerdo con el ejemplo comparativo:

15 Dureza media (Kp) 13.7

(es probable que la dureza del núcleo (sin recubrimiento) sea de aproximadamente 2 Kp menos)

Tiempo de desintegración (min) 15

Tiempo de disolución T75 (min) 14.8

20

Ejemplos de conformidad con la presente invención -
composiciones farmacéuticas de SB 207266 granuladas en seco

~~133~~
134**EJEMPLO 1**

Tabletas de SB-207266-A obtenidas mediante el procedimiento de
granulación en seco - SB-207266-A y parte de estearato de magnesio
intragranular

5

Se obtuvieron tabletas que contenían la sal clorhidrato de SB 207266 (SB 207266-A) en cantidades de 10, 20, 25, 40, 50 u 80 mg (calculadas como la base libre), de acuerdo a la composición en el cuadro 2 siguiente:

CUADRO 2

Composición del ejemplo 1

	Ingrediente	Función	Cantidad - mg/tableta (% en peso de tableta no recubierta dado entre paréntesis)						
			Concentración de 10 mg de la tableta	Concentración de 20 mg de la tableta	Concentración de 25 mg de la tableta	Concentración de 40 mg de la tableta	Concentración de 50 mg de la tableta	Concentración de 80 mg de la tableta	
5	Ingredientes intragranulares (sujetos a compactación por rodillos)								
	SB-207266-A (sal clorhidrato)	Ingrediente activo	11.0 mg* (4.4% en peso)	22.0 mg* (8.8% en peso)	27.5 mg* (11% en peso)	44.0 mg* (17.6% en peso)	55.0 mg* (22% en peso)	88.0 mg* (35.2% en peso)	
	Estearato de magnesio (intragranular)	Lubricante	1.25 mg (0.5% en peso)	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	
	Ingredientes extragranulares								
	Celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH-102)	Auxiliar de compresión	50.0 mg (20% en peso)	50.0 mg	50.0 mg	50.0 mg	50.0 mg	50.0 mg	
10	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Pharmacoat 603)	Aglutinante	12.5 mg (5% en peso)	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	
	Almidón glicolato de sodio	Desintegrador de la tableta	12.5 mg (5% en peso)	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	12.5 mg	
	Dihidrato de fosfato ácido de calcio, grado grueso (por ejemplo, DI-TAB o Emcompress™)	Diluyente	161.5 mg (64.6% en peso)	150.5 mg (60.2% en peso)	145.0 mg (58% en peso)	128.5 mg (51.4% en peso)	117.5 mg (47.0% en peso)	84.5 mg (33.8% en peso)	
	Estearato de magnesio (extragranular)	Lubricante	1.25 mg (0.5% en peso)	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	1.25 mg	
	Peso total de la tableta no recubierta		250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	250 mg	
15	Opadry White YS-1-7003	Recubrimiento superficial	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg	
	Peso total de la tableta recubierta		256.25 mg	256.25 mg	256.25 mg	256.25 mg	256.25 mg	256.25 mg	

*Equivalente a 10, 20, 25, 40, 50, 80 mg, respectivamente, de base libre pura.
Todos los ingredientes están de acuerdo con la Farmacopea europea, Formulario nacional o Farmacopea de los Estados Unidos, según sea adecuado.

135

135
136

Se describe ahora el procedimiento que se usa para obtener las tabletas del ejemplo 1.

El equipo usado (para preparación a pequeña escala hasta aproximadamente 1 kg) incluye:

- 5 - Compactador de rodillos Fitzpatrick Chilsonator IR220 (descrito en más detalle en el paso 2 del ejemplo 11, y mostrado en las figuras 5 y 6)
- Molino triturador FitzMill L1A con cuchillas o martillos y cribas (por ejemplo, como se describió anteriormente en la descripción, y como se muestra en la mitad inferior de la figura 6, puede separarse de, o ser integral
- 10 con, el compactador de rodillos)

Este equipo es fabricado por Fitzpatrick, cuyas oficinas centrales están en los Estados Unidos. El equipo está también disponible de su división europea en: The Fitzpatrick Company Europe N.V., Entrepotstraat 8, B-9100 Sint-Niklaas, Bélgica; fax: +32/3-766-10-84; correo electrónico:

15 Fitzpatrick_Europe@compuserve.com; www.fitzpatrick.be.

Ejemplo 1 - procedimiento detallado

1. Hacer pasar la SB-207266-A y la porción que será intragranular del estearato de magnesio, a través de una criba nominal de

20 1250 micras usando un tamiz vibratorio, si se requiere, en un mezclador adecuado.

2. Mezclar durante 5 minutos a aproximadamente 17 revoluciones por minuto (rpm).

3. Cargar la mezcla en la tolva del compactador de rodillos (compactador de rodillos Fitzpatrick Chilsonator IR220), y comenzar la compactación por rodillos. Se recomiendan los siguientes parámetros para la operación de compactación por rodillos:

- 5 Rodillos uniformes (contrarrotatorios, presión aplicada al rodillo flotante)

Avance por tornillo sin fin horizontal (mide el producto de la tolva en la etapa de precompresión): velocidad del avance por tornillo sin fin de 0 a alrededor de 62 rpm, por ejemplo, aproximadamente 20 rpm

- 10 Avance por tornillo sin fin vertical (realiza precompresión y desaireación de materiales, y fuerza a los materiales hacia los rodillos, en donde ocurre compactación y densificación final reales en el área de agarre de los rodillos): velocidad del avance por tornillo sin fin de 0 a alrededor de 270 rpm, por ejemplo, aproximadamente 100 rpm

- 15 Presión del rodillo: de alrededor de 3.51 kN/cm a aproximadamente 28.93 kN/cm, por ejemplo, aproximadamente 14.0 kN/cm.

Velocidad del rodillo: de 0 a alrededor de 17 rpm, por ejemplo, aproximadamente 10 rpm.

4. Registrar las siguientes mediciones en progreso:

- 20 Espesor de la cinta (mm)

Densidad de cintas (g/cc) – densidad objetivo de alrededor de 1.0 a aproximadamente 1.5 g/cc

Ancho de la cinta (mm)

Longitud de la cinta (mm)

Peso de la cinta (g)

El método para determinar la densidad de cintas, es el siguiente.

Mediante el uso de un picnómetro, añadir 70 ml de aceite (de preferencia parafina líquida), y añadir cintas de materiales compactados hasta 80 ml. La
5 densidad de las cintas pueden calcularse entonces en peso/10 ml.

5. Colectar las cintas en un contenedor adecuado.

6. Moler las cintas compactadas por rodillos usando un molino
adecuado, tal como un molino triturador con martillos y/o cuchillas, de
10 preferencia un FitzMill L1A con martillos hacia delante, usando una criba de
0.1651 cm.

7. Determinar la densidad global de los gránulos molidos.

8. Cribar los excipientes extragranulares (en este caso, dihidrato
de fosfato ácido de calcio, celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio
15 y HPMC), excluyendo el estearato de magnesio extragranular, a través de una
criba nominal de 500 micras usando un tamiz vibratorio, si se requiere, en un
mezclador adecuado.

9. Mezclar estos excipientes extragranulares con los gránulos
molidos a aproximadamente 17 rpm durante 15 minutos.

20 10. Cribar la porción extragranular del estearato de magnesio a
través de una criba nominal de 500 micras en el mezclador que contenga la
mezcla de excipientes extragranulares y gránulos.

11. Mezclar a aproximadamente 17 rpm durante 2 minutos.

12. Comprimir la mezcla de compresión resultante en una prensa tableteadora adecuada, por ejemplo, una prensa giratoria Picolla o prensa giratoria Kilian T100, para obtener tabletas. Estas tabletas pueden ser redondas u ovals en sección transversal principal.

5

EJEMPLO 2

Dihidrato de fosfato ácido de calcio totalmente intragranular

Este ejemplo usa la misma lista de ingredientes y el mismo
10 procedimiento del ejemplo 1, pero todo el dihidrato de fosfato ácido de calcio se mezcla con la SB-207266-A y la porción que será intragranular del estearato de magnesio en el paso 2 del procedimiento y la mezcla resultante compactada por rodillos en el paso 3 del procedimiento. El dihidrato de fosfato ácido de calcio es por lo tanto totalmente intragranular en la tableta.

15 En el ejemplo 2, la relación en peso del llenador de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: el fármaco en los gránulos es, por ejemplo, 2.14:1 (con concentración de 50 mg de la tableta/dosis); o 0.96:1 = 1:1.04 (con concentración de 80 mg de la tableta).

20

EJEMPLO 3

Dihidrato de fosfato ácido de calcio en parte intragranular y en parte extragranular

Este ejemplo usa la misma lista de ingredientes y el mismo procedimiento del ejemplo 1, pero la mitad del dihidrato de fosfato ácido de calcio se mezcla con la SB-207266-A y la porción que será intragranular del estearato de magnesio en el paso 2 del procedimiento y la mezcla resultante compactada por rodillos en el paso 3 del procedimiento. La mitad restante del dihidrato de fosfato ácido de calcio es cribada y se mezcla con los gránulos molidos en los pasos 8 y 9 del procedimiento. El dihidrato de fosfato ácido de calcio es por lo tanto en parte intragranular y en parte extragranular en la tableta.

10

EJEMPLO 4**HPMC totalmente intragranular**

Este ejemplo usa la misma lista de ingredientes y el mismo procedimiento del ejemplo 2 o ejemplo 3 (dihidrato de fosfato ácido de calcio totalmente intragranular, o en parte intragranular y en parte extragranular), pero todo el aglutinante de HPMC se mezcla con la SB-207266-A y las porciones que serán intragranulares del estearato de magnesio y dihidrato de fosfato ácido de calcio en el paso 2 y la mezcla resultante compactada por rodillos en el paso 3. La HPMC es por lo tanto totalmente intragranular en la tableta.

20

EJEMPLO 5**Celulosa microcristalina totalmente intragranular**

Este ejemplo usa la misma lista de ingredientes y el mismo
5 procedimiento del ejemplo 2 o el ejemplo 3 (dihidrato de fosfato ácido de calcio totalmente intragranular, o en parte intragranular y en parte extragranular), pero toda la celulosa microcristalina se mezcla con la SB-207266-A y las porciones que serán intragranulares del estearato de magnesio y dihidrato de fosfato ácido de calcio en el paso 2 y la mezcla
10 resultante compactada por rodillos en el paso 3. La celulosa microcristalina es por lo tanto totalmente intragranular en la tableta.

EJEMPLO 6**Celulosa microcristalina en parte intragranular y en parte extragranular**

15

Este ejemplo usa la misma lista de ingredientes y el mismo
procedimiento del ejemplo 2 o ejemplo 3 (dihidrato de fosfato ácido de calcio totalmente intragranular, o en parte intragranular y en parte extragranular), pero la mitad de la celulosa microcristalina se mezcla con la SB-207266-A y
20 las porciones que serán intragranulares del estearato de magnesio y dihidrato de fosfato ácido de calcio en el paso 2 y la mezcla resultante compactada por rodillos en el paso 3. La mitad restante de la celulosa microcristalina es cribada y se mezcla con los gránulos molidos en los pasos 8 y 9. La celulosa

microcristalina es por lo tanto en parte intragranular y en parte extragranular en la tableta.

EJEMPLO 7

5 Almidón glicolato de sodio totalmente intragranular

Este ejemplo usa la misma lista de ingredientes y el mismo procedimiento del ejemplo 2 o ejemplo 3 (dihidrato de fosfato ácido de calcio totalmente intragranular, o en parte intragranular y en parte extragranular),
10 pero todo el almidón glicolato de sodio se mezcla con la SB-207266-A y las porciones que serán intragranulares del estearato de magnesio y dihidrato de fosfato ácido de calcio en el paso 2 y la mezcla resultante compactada por rodillos en el paso 3. El almidón glicolato de sodio es por lo tanto totalmente intragranular en la tableta.

15

EJEMPLO 8

Almidón glicolato de sodio en parte intragranular y en parte extragranular

20 Este ejemplo usa la misma lista de ingredientes y el mismo procedimiento del ejemplo 2 o ejemplo 3 (dihidrato de fosfato ácido de calcio totalmente intragranular, o en parte intragranular y en parte extragranular), pero la mitad del almidón glicolato de sodio se mezcla con la SB-207266-A y

las porciones que serán intragranulares del estearato de magnesio y dihidrato de fósforo ácido de calcio en el paso 2 y la mezcla resultante compactada por rodillos en el paso 3. La mitad restante del almidón glicolato de sodio es cribada, y se mezcla con los gránulos molidos en los pasos 8 y 9. El almidón glicolato de sodio es por lo tanto en parte intragranular y en parte extragranular en la tableta.

EJEMPLO 9

Sin aglutinante de HPMC

10

Este ejemplo usa la misma lista de ingredientes y el mismo procedimiento de cualquiera de los ejemplos 1 a 3 ó 5 a 8, pero el aglutinante de HPMC está ausente de la formulación. La pérdida de aglutinante de HPMC es compensada por un aumento equivalente en la cantidad de dihidrato de fósforo ácido de calcio (ya sea intragranular o extragranular), para mantener inalterados (a) el peso total de la tableta recubierta de 256.25 mg, (b) el peso total de la tableta prerrecubierta de 250 mg, y (c) las cantidades de los otros excipientes.

Por lo tanto, por ejemplo, en el ejemplo 9, la cantidad y el porcentaje en peso de la composición del dihidrato de fósforo ácido de calcio, son los siguientes para las siguientes concentraciones de las tabletas (dosis, calculada como la base libre de SB-207266-A): 174.0 mg o 69.6% en peso (con concentración de 10 mg de la tableta/dosis); 163.0 mg o 65.2% en peso

(concentración de 20 mg); 130.0 mg o 52.0% en peso (concentración de 50 mg); 97.0 mg o 38.8% en peso (concentración de 80 mg). En donde el ejemplo 9 modifique el ejemplo 2 u otro ejemplo que modifique el ejemplo 2 (es decir, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ totalmente intragranular, y suponiendo que permanece de esta manera), entonces la relación en peso del llenador de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: el fármaco en los gránulos es, por ejemplo, 15.8:1 (con concentración de 10 mg de la tableta/dosis); 6.84:1 (concentración de 20 mg de la tableta); 2.36:1 (concentración de 50 mg de la tableta); o 1.10:1 (concentración de 80 mg de la tableta).

10

EJEMPLO 10

Modificación de la dosis

En una modificación de cualquiera de los ejemplos 1 a 9, pueden usarse formulaciones que contengan 30 mg, 75 mg o 120 mg de SB-207266 por tableta (presente como la sal clorhidrato, pero la dosis señalada aquí siendo calculada como la base libre), para obtener tabletas; en lugar de las cantidades de 10, 25 y 40 mg por tableta dadas en los ejemplos 1 a 8. Estas formulaciones mantienen inalterados (a) el peso total de la tableta recubierta de 256.25 mg, (b) el peso total de la tableta prerrecubierta de 250 mg, y (c) las cantidades de los otros excipientes en las composiciones del ejemplo 1, pero ajustan la cantidad de dihidrato de fosfato ácido de calcio usada conforme varía la cantidad de SB 207266.

EJEMPLOS 11 A 16

Ejemplos más preferidos del procedimiento y la composición de la invención se dan en los ejemplos 11 a 16 siguientes, ninguno de los cuales

5 contiene aglutinante añadido tal como HPMC. Los ejemplos 11 a 16 resumen los procedimientos llevados a cabo para la fabricación de: un lote de 10 kg de tabletas con 80 mg de SB-207266 (medida como la base libre pura), en donde el desintegrador era totalmente extragranular (ejemplo 11); un lote de 10 kg de tabletas como con el ejemplo 11, pero con 40 mg de SB-207266 (medida

10 como la base libre pura) (ejemplo 12); un lote de 10 kg de tabletas con 40 mg de SB-207266 (medida como la base libre pura), en donde el desintegrador era 50% extragranular (ejemplo 13). El ejemplo 14 es una modificación del ejemplo 11, y usa un lote de 12 kg que contiene celulosa microcristalina extragranular adicional. El ejemplo 15 provee un recubrimiento superficial

15 opcional para las tabletas. El ejemplo 16(A) hace variar la dosis de SB-207266 en las tabletas de los ejemplos 11 a 15.

145
146

EJEMPLO 11

Tabletas con 80 mg de SB-207266, sin aglutinante, con celulosa microcristalina y fosfato ácido de calcio totalmente intragranular, con lubricante en parte intragranular y en parte extragranular, y con desintegrador totalmente extragranular

5

10

Ingrediente	Fórmula unitaria (peso por tableta, mg)	Cantidad de lote (g)	% en peso de tableta no recubierta	Notas
SB-207266-A (sal clorhidrato)	87.90 mg	3516 g	35.16%	1
Celulosa microcristalina	48.12 mg	1925 g	19.25%	2
Dihidrato de fosfato ácido de calcio	98.98 mg	3959 g	39.59%	3
Almidón glicolato de sodio	12.50 mg	500 g	5.00%	4
Estearato de magnesio	2.50 mg	100 g	1.00%	5
Total	250.0 mg	1000 g (10 kg)	100%	6

Notas:

15

1. La SB-207266-A formada de acuerdo a la descripción 1 ó 2, equivale a 80.0 mg de base libre pura de SB-207266, y es totalmente intragranular, siendo 37.21% en peso de los gránulos.

20

2. El grado de celulosa microcristalina es Avicel PH102™ (tamaño de partícula medio nominal de aproximadamente 100 µm), totalmente intragranular, 20.37% en peso de los gránulos.

3. El grado de dihidrato de fosfato ácido de calcio es Emcompress™ y es totalmente intragranular, siendo 41.89% en peso de los gránulos.

4. El almidón glicolato de sodio es Explotab™, totalmente extragranular.

146
147

5. El estearato de magnesio se separa en 50% intragranular (que es 0.53% en peso de los gránulos) y 50% extragranular.

6. Gránulos totales (ingredientes intragranulares) = 9450 g por 10 kg de tabletas = 236.25 mg por tableta de 250 mg = 94.5% en peso de la composición.

Procedimiento:

1. Se hizo pasar SB-207266-A a través de una criba de acero inoxidable de 1 mm en un mezclador de cajón. En forma similar, se hizo pasar celulosa microcristalina, dihidrato de fosfato ácido de calcio y una mitad de la cantidad de estearato de magnesio (50 g) a través de una criba de acero inoxidable de 630 μ m en el mezclador, y la mezcla se mezcló a 15 rpm (rpm = revoluciones por minuto) durante 10 minutos.

2. La mezcla del paso 1 se alimentó a través de un compactador de rodillos (Fitzpatrick Chilsonator IR220) equipado con rodillos moleteados entrelazados.

Con relación a la figura 5, este compactador de rodillos 2 particular comprende: una tolva 4 para mantener los ingredientes intragranulares 6 mezclados en el paso 1, un avance por tornillo sin fin horizontal preliminar 8 que en uso mide la mezcla 6 de la tolva 4 en una etapa de precompresión; y un avance por tornillo sin fin vertical principal 10 directamente corriente abajo de y en uso alimentado directamente por el avance por tornillo sin fin horizontal preliminar 8, el avance por tornillo sin fin

vertical principal 10 en uso realizando precompresión/precompactación y desaireación de la mezcla, y alimentando material verticalmente directamente hacia abajo en el área del ángulo de agarre (zona de agarre) 14 de los rodillos 12. Los rodillos 12 son horizontales y están sustancialmente a nivel entre sí.

- 5 La mezcla compactada (hojuela o cinta) 16 es liberada desde abajo de los rodillos 12.

En este ejemplo, la velocidad del compactador de rodillos se ajustó a 3 rpm, la velocidad del avance por tornillo sin fin horizontal (preliminar) fue de 30 rpm, la velocidad del avance por tornillo sin fin vertical 10 (vertical) fue de aproximadamente 60-62 rpm o 70 rpm, y la fuerza del rodillo (presión del rodillo) se ajustó a 24 kN/cm.

La mezcla compactada formada del compactador de rodillos fue cribada usando un molino triturador (el Fitzmill L1A, por ejemplo, como se describió en la descripción anterior y como se muestra en la mitad inferior de 15 la figura 6, puede separarse de, o ser integral con, el compactador de rodillos) en el modo de cuchillas hacia adelante con una velocidad de 5000 rpm, y usando un tamaño de criba de 2.36 mm. El rendimiento resultante fue de 9173 g de mezcla de gránulos con una densidad global asignada de 1.06 g/ml. Una porción se sometió a análisis granulométrico usando tamices.

- 20 3. La mezcla de gránulos del paso 2 (9061 g) se hizo pasar en un mezclador de cajón. Se hicieron pasar cantidades proporcionales de almidón glicolato de sodio (467 g) y estearato de magnesio (46.7 g) en el mezclador (pasadas de preferencia a través de una criba de acero inoxidable

148
149

de 630 μm en el mezclador), y la mezcla se mezcló durante 5 minutos a 15 rpm.

4. Una porción de la mezcla de compresión fue compactada en tabletas usando una prensa tableteadora de punzón individual (Manesty F3) equipada con punzones cóncavos normales ovales de 10.5 mm x 5.0 mm. El peso objetivo de la tableta no recubierta fue de 250 mg, y la escala de dureza objetivo de 9 a 15 Kp. Las tabletas se pusieron a prueba para dureza, grosor, variación de peso, desintegración y disolución.

- Se registraron los siguientes datos para los intermediarios usados en el procedimiento anterior:

Densidad global de la mezcla de polvo del paso 1 antes de la compactación por rodillos 0.36 g/ml

Densidad asignada de la mezcla del paso 1 antes de la compactación por rodillos 0.68 g/ml

- 15 Densidad global de la mezcla de gránulos después de la compactación por rodillos y la molienda (fin del paso 2) 0.69 g/ml

Densidad asignada de la mezcla de gránulos después de la compactación por rodillos y la molienda (fin del paso 2) 1.06 g/ml

- El análisis granulométrico (análisis granulométrico usando 20 tamices) de una porción de la mezcla de gránulos compactada por rodillos y molida (como al final del paso 2), fue como se muestra a continuación:

149
750

	Tamaño del tamiz (μm)	Peso retenido (g)	Peso acumulativo retenido (% en p/p)
5	1000	0.483	5.0
	710	0.799	13.3
	500	0.920	22.9
	355	0.841	31.7
	250	1.191	44.1
	180	1.372	58.4
	63	2.356	83.0
	Base	1.633	100.0

Se registraron los siguientes datos para las tabletas producidas en el paso 4:

10	Dureza media (Kp)	12.4
	Grosor medio (mm)	4.6
	Peso medio (mg)	248.2
	Uniformidad de peso	De acuerdo con la Farmacopea europea
15	Tiempo de desintegración (min)	16
	Tiempo de disolución T75 (min)	17.9

150
151

EJEMPLO 12

Tabletas de dosis de 40 mg sin aglutinante, con celulosa microcristalina
y fosfato ácido de calcio totalmente intragranular, con lubricante en
parte intragranular y en parte extragranular, y con desintegrador
totalmente extragranular

5

10

15

20

Ingrediente	Fórmula unitaria (peso por tableta, mg)	Cantidad de lote (g)	% en peso de tableta no recubierta	Notas
SB-207266-A (sal clorhidrato)	43.95 mg	1758 g	17.58%	1
Celulosa microcristalina	62.50 mg	2500 g	25.00%	2
Dihidrato de fosfato ácido de calcio	128.55 mg	5142 g	51.42%	3
Almidón glicolato de sodio	12.50 mg	500 g	5.00%	4
Estearato de magnesio	2.50 mg	100 g	1.00%	5
Total	250.0 mg	1000 g (10 kg)	100%	6

Notas:

1. La SB-207266-A formada de acuerdo a la descripción 1 ó 2, equivale a 40.0 mg de base libre pura de SB-207266, y es totalmente intragranular, siendo 18.60% en peso de los gránulos.

2. El grado de celulosa microcristalina es Avicel PH102™ (tamaño de partícula medio nominal de aproximadamente 100 µm), totalmente intragranular, 26.46% en peso de los gránulos.

3. El grado de dihidrato de fosfato ácido de calcio es Emcompress™ y es totalmente intragranular, siendo 54.41% en peso de los gránulos.

4. El almidón glicolato de sodio es Explotab™, totalmente extragranular.

151
152

5. El estearato de magnesio se separa en 50% intragranular (que es 0.53% en peso de los gránulos) y 50% extragranular.

6. Gránulos totales (ingredientes intragranulares) = 9450 g por 10 kg de tabletas = 236.25 mg por tableta de 250 mg = 94.5% en peso de la

5 composición.

Procedimiento:

1. Se hizo pasar celulosa microcristalina a través de una criba de acero inoxidable de 710 μm en un mezclador de cajón. Se hizo pasar SB-
10 207266-A a través de una criba de acero inoxidable de 1 mm en el mezclador. En forma similar, se hizo pasar una mitad de la cantidad de estearato de magnesio (50 g) y dihidrato de fosfato ácido de calcio (5142 g) a través de la criba de acero inoxidable de 710 μm en el mezclador, y la mezcla se mezcló a 15 rpm durante 10 minutos.

15 2. La mezcla del paso 1 se alimentó a través de un compactador de rodillos (Fitzpatrick Chilsonator IR220) equipado con rodillos moleteados entrelazados, y con la velocidad del rodillo ajustada a 5 rpm, la velocidad del avance por tornillo sin fin horizontal (preliminar) ajustada a 17 a 20 rpm, la velocidad del avance por tornillo sin fin vertical (principal) ajustada a 49 a 53
20 rpm, y la fuerza del rodillo (presión del rodillo) ajustada a 24 a 25 kN/cm. La mezcla compactada formada a partir del compactador de rodillos fue cribada usando un molino triturador (Fitzmill L1A) con cuchillas hacia adelante, con una velocidad de 5000 rpm, y usando un tamaño de criba de 2.36 mm. El

rendimiento resultante fue de 9306 g de mezcla de gránulos con una densidad global asignada de 1.09 g/ml.

3. La mezcla de gránulos del paso 2 (9306 g) se hizo pasar en un mezclador de cajón. En forma similar, se hicieron pasar estearato de magnesio (49.3 g) y almidón glicolato de sodio (493 g) a través de una criba de acero inoxidable de 710 μm en el mezclador, y la mezcla se mezcló durante 5 minutos a 15 rpm.

4. Una porción de la mezcla de compresión fue compactada en tabletas usando una prensa tableteadora de punzón individual (Manesty F3) equipada con punzones cóncavos normales ovals de 10.5 mm x 5.0 mm. El peso objetivo de la tableta no recubierta fue de 250 mg, y la escala de dureza objetivo de 9 a 15 Kp. Las tabletas se pusieron a prueba para dureza, grosor, variación de peso, desintegración y disolución.

Se registraron los siguientes datos para los intermediarios usados en el procedimiento anterior:

Densidad global de la mezcla de polvo del paso 1 antes de la compactación por rodillos	0.47 g/ml
--	-----------

Densidad asignada de la mezcla del paso 1 antes de la compactación por rodillos	0.88 g/ml
---	-----------

Densidad global de la mezcla de gránulos después de la compactación por rodillos y la molienda (fin del paso 2)	0.73 g/ml
---	-----------

Densidad asignada de la mezcla de gránulos después de la compactación por rodillos y la molienda (fin del paso 2)	1.09 g/ml
---	-----------

El análisis granulométrico de la mezcla de gránulos compactada por rodillos y molida (como al final del paso 2), fue como se muestra a continuación:

	Tamaño del tamiz (μm)	Peso retenido (g)	Peso acumulativo retenido (% en p/p)
5	1000	0.578	5.8
	710	0.935	15.1
	500	1.146	26.5
	355	0.971	36.1
	250	1.223	48.3
	180	1.248	60.7
	63	2.475	85.4
	Base	1.467	100.0

10 Se registraron los siguientes datos para las tabletas producidas en el paso 4:

	Dureza media (Kp)	15.9
	Grosor medio (mm)	4.30
	Peso medio (mg)	244.5
15	Uniformidad de peso	De acuerdo con la Farmacopea europea
	Tiempo de desintegración (min)	7.5
	Tiempo de disolución T75 (min)	17.2

154
155

EJEMPLO 13

Tabletas de dosis de 40 mg sin aglutinante, con celulosa microcristalina y fosfato ácido de calcio totalmente intragranular, y con el lubricante y el desintegrador siendo en parte intragranular y en parte extragranular

5

Ingrediente	Fórmula unitaria (peso por tableta, mg)	Cantidad de lote (g)	% en peso de tableta no recubierta	Notas
SB-207266-A (sal clorhidrato)	43.95 mg	1758 g	17.58%	1
Celulosa microcristalina	62.50 mg	2500 g	25.00%	2
Dihidrato de fosfato ácido de calcio	128.55 mg	5142 g	51.42%	3
Almidón glicolato de sodio	12.50 mg	500 g	5.00%	4
Estearato de magnesio	2.50 mg	100 g	1.00%	5
Total	250.0 mg	1000 g (10 kg)	100%	

10

Notas:

1. La SB-207266-A formada de acuerdo a la descripción 1 ó 2, equivale a 40.0 mg de base libre pura de SB-207266, y es totalmente intragranular.
2. El grado de celulosa microcristalina es Avicel PH102™ (tamaño de partícula medio nominal de aproximadamente 100 µm), totalmente intragranular.
3. El grado de dihidrato de fosfato ácido de calcio es Emcompress™ y es totalmente intragranular.
4. El almidón glicolato de sodio es Explotab™, separado en 50% intragranular y 50% extragranular.
5. El estearato de magnesio se separa en 50% intragranular/50%

extragranular.

Procedimiento:

1. Se hizo pasar celulosa microcristalina a través de una criba de
5 acero inoxidable de 710 μm en un mezclador de cajón. Se hizo pasar SB-
207266-A a través de una criba de acero inoxidable de 1 mm en el mezclador.
En forma similar, se hicieron pasar almidón glicolato de sodio (250 g), una
mitad de las cantidades de estearato de magnesio (50 g) y dihidrato de fosfato
ácido de calcio (5142 g) a través de la criba de acero inoxidable de 710 μm en
10 el mezclador, y la mezcla se mezcló a 15 rpm durante 10 minutos.

2. La mezcla del paso 1 se alimentó a través de un compactador
de rodillos (Fitzpatrick Chilsonator IR220) equipado con rodillos moleteados
entrelazados, y con la velocidad del rodillo ajustada a 5 rpm, la velocidad del
avance por tornillo sin fin horizontal (preliminar) ajustada a 20 rpm, la
15 velocidad del avance por tornillo sin fin vertical (principal) ajustada a 49 a 53
rpm, y la fuerza del rodillo (presión del rodillo) ajustada a 24 a 26 kN/cm. La
mezcla compactada formada a partir del compactador de rodillos fue cribada
usando un molino triturador (Fitzmill L1A) con cuchillas hacia adelante, con
una velocidad de 5000 rpm, y usando un tamaño de criba de 2.36 mm. El
20 rendimiento resultante fue de 9528 g de mezcla de gránulos con una densidad
global asignada de 1.08 g/ml.

3. La mezcla de gránulos del paso 2 (9528 g) se hizo pasar en
un mezclador de cajón. En forma similar, se hicieron pasar estearato de

156
157

magnesio (49.2 g) junto con las cantidades proporcionales del resto del almidón glicolato de sodio (245 g) a través de una criba de acero inoxidable de 710 μm , y la mezcla se mezcló durante 5 minutos a 15 rpm.

4. Una porción de la mezcla de compresión fue compactada en tabletas usando una prensa tableteadora de punzón individual (Manesty F3) equipada con punzones cóncavos normales ovales de 10.5 mm x 5.0 mm. El peso objetivo de la tableta no recubierta fue de 250 mg, y la escala de dureza objetivo de 9 a 15 Kp. Las tabletas se pusieron a prueba para dureza, grosor, variación de peso, desintegración y disolución.

10 Se registraron los siguientes datos para los intermediarios usados en el procedimiento anterior:

Densidad global de la mezcla de polvo del paso 1 antes de la compactación por rodillos 0.49 g/ml

15 Densidad asignada de la mezcla del paso 1 antes de la compactación por rodillos 0.81 g/ml

Densidad global de la mezcla de gránulos después de la compactación por rodillos y la molienda (fin del paso 2) 0.70 g/ml

Densidad asignada de la mezcla de gránulos después de la compactación por rodillos y la molienda (fin del paso 2) 1.08 g/ml

20 El análisis granulométrico de la mezcla de gránulos compactada por rodillos y molida (como al final del paso 2), fue como se muestra a continuación:

157

158

	Tamaño del tamiz (μm)	Peso retenido (g)	Peso acumulativo retenido (% en p/p)
5	1000	0.245	2.3
	710	0.373	5.8
	500	0.645	11.8
	355	0.636	17.8
	250	1.574	32.5
	180	2.168	52.7
	63	3.091	81.6
	Base	1.964	100.0

Se registraron los siguientes datos para las tabletas producidas en el paso 4:

10	Dureza media (Kp)	17.7
	Grosor medio (mm)	4.32
	Peso medio (mg)	247.0
	Uniformidad de peso	De acuerdo con la Farmacopea europea
15	Tiempo de desintegración (min)	14.2
	Tiempo de disolución T75 (min)	14.7

158

159

EJEMPLO 14

Tabletas de dosis de 80 mg sin aglutinante y con celulosa microcristalina
parcialmente extragranular

	Ingrediente	Fórmula unitaria (peso por tableta, mg)	Cantidad de lote (g)	% en peso de tableta no recubierta	Notas
5	SB-207266-A (sal clorhidrato)	87.90 mg	3516 g	29.30%	1
	Celulosa microcristalina (intragranular)	48.12 mg	1925 g	16.04%	2
	Dihidrato de fosfato ácido de calcio	98.98 mg	3959 g	32.99%	3
	Almidón glicolato de sodio	15.00 mg	600 g	5.00%	4
10	Estearato de magnesio	3.00 mg	120 g	1.00%	5
	Celulosa microcristalina (extragranular)	47.00 mg	1880 g	15.67%	6
	Total	300.0 mg	12000 g (12 kg)	100%	

Notas:

- 15
1. La SB-207266-A formada de acuerdo a la descripción 1 ó 2, equivale a 80.0 mg de base libre pura de SB-207266, y es totalmente intragranular.
2. El grado de celulosa microcristalina es Avicel PH102™ (tamaño de partícula medio nominal de aproximadamente 100 µm), y esta es la porción intragranular de la misma.
- 20
3. El grado de dihidrato de fosfato ácido de calcio es Emcompress™ y es totalmente intragranular.
4. El almidón glicolato de sodio es Explotab™, totalmente extragranular.
5. El estearato de magnesio se separa en 50% intragranular/50%

extragranular.

6. El grado de celulosa microcristalina es Avicel PH102™ (tamaño de partícula medio nominal de aproximadamente 100 μm), y es la porción extragranular de la misma.

5

Procedimiento:

El procedimiento es en general igual o similar al del ejemplo 11, salvo que se añade extragranularmente más celulosa microcristalina (MCC) para aumentar la compresibilidad de la mezcla de compresión de tabletas (existe alrededor de 50% de MMC extragranular y aproximadamente 50% de MCC intragranular). Por lo tanto, los pasos 1, 3 y 4 se modifican, y el procedimiento es el siguiente:

1. Se hizo pasar SB-207266-A (3516 g) a través de una criba de acero inoxidable de 1 mm en un mezclador de cajón. En forma similar, se hicieron pasar la porción intragranular de la celulosa microcristalina (1925 g), el dihidrato de fosfato ácido de calcio (3959 g) y una mitad de la cantidad del estearato de magnesio (60 g), a través de una criba de acero inoxidable de 630 μm o 710 μm en el mezclador, y la mezcla se mezcló a 15 rpm durante 10 minutos.

2. El paso 2 es igual al del ejemplo 11.

3. La mezcla de gránulos completa o la mayor parte de la misma del paso 2, se hizo pasar en un mezclador de cajón. Se hicieron pasar cantidades proporcionales de: almidón glicolato de sodio (600 g si el

20

rendimiento es de 100% en el paso 2, y si se usa toda la mezcla de gránulos),
estearato de magnesio (60 g si el rendimiento es de 100% y si se usa toda la
mezcla de gránulos) y la porción extragranular de la celulosa microcristalina
(1880 g si el rendimiento es de 100% y si se usa toda la mezcla de gránulos),
5 a través de una criba de acero inoxidable de 630 μm o 710 μm en el
mezclador, y la mezcla se mezcló durante 5 minutos a 15 rpm.

4. Una porción de la mezcla de compresión se compactó en
tabletas usando una prensa tableteadora de punzón individual (por ejemplo,
Manesty F3) equipada con punzones cóncavos normales ovales. El peso
10 objetivo de la tableta no recubierta fue de 300 mg.

EJEMPLO 15

Recubrimiento superficial de los ejemplos 11 a 14

15 En una modificación de cualquiera de los ejemplos 11 a 14, las
tabletas pueden proveerse con un recubrimiento superficial, por ejemplo, un
recubrimiento de Opadry White YS-1-7033, de preferencia de
aproximadamente 6.25 mg/tableta. En dicho método de recubrimiento, los
núcleos de las tabletas son transferidos a una máquina de recubrimiento
20 adecuada, los núcleos se hacen girar, y se pulveriza una dispersión acuosa de
Opadry sobre ellos. Muestras de pruebas de liberación pueden tomarse
aleatoriamente del lote, y pueden marcarse adecuadamente.

EJEMPLO 16(A)Modificación de la dosis de SB-207266 de los ejemplos 11 a 15

En una modificación de cualquiera de los ejemplos 11 a 15, pueden usarse formulaciones que contengan 10 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 80 mg o 120 mg de SB-207266 por tableta (presente como la sal clorhidrato, pero la dosis señalada aquí siendo calculada como la base libre), para obtener tabletas. Esto es en lugar de las dosis de 40 mg u 80 mg por tableta de SB-207266 (calculada como la base libre) dada en los ejemplos 11 a 15.

Puesto que la cantidad de SB 207266-A (sal clorhidrato) varía, la formulación puede cambiar en una de tres formas alternativas, opciones A, B o C:

(A) Puesto que la cantidad de SB 207266-A varía, la cantidad de dihidrato de fosfato ácido de calcio usada puede variar en consecuencia, mientras se mantiene inalterado el peso total de la tableta no recubierta, por ejemplo, prerrecubierta de 250 mg o 300 mg. De esta manera, por ejemplo, si la dosis aumenta, la cantidad de $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ disminuye en la misma cantidad que la cantidad de SB 207266-A aumenta.

(B) Puesto que la cantidad de SB 207266-A varía, la cantidad de dihidrato de fosfato ácido de calcio y la celulosa microcristalina (la porción intragranular de estas) usada varía en consecuencia, de modo que la relación del dihidrato de fosfato ácido de calcio intragranular y la celulosa

162
163

microcristalina intragranular continúa siendo casi constante a aproximadamente 2:1 (por ejemplo, de 2.2:1 a 1.8:1, por ejemplo, de 2.1:1 a 2.0:1, por ejemplo, 2.07:1 a 2.04:1). El peso total de la tableta no recubierta, por ejemplo, prerrecubierta de 250 mg o 300 mg, se mantiene inalterado. De
5 esta manera, la cantidad de $[\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ y MCC intragranular disminuye a una relación casi constante, si la cantidad de SB 207266-A aumenta.

(C) Puesto que la cantidad de SB 207266-A varía, el peso total de la tableta no recubierta, por ejemplo, prerrecubierta de 250 mg o 300 mg aumenta o disminuye en la misma cantidad conforme aumenta o disminuye la
10 cantidad de SB 207266-A. Todos los excipientes se mantienen inalterados.

En las tres formulaciones, estas formulaciones se mantienen inalteradas: las cantidades de los otros excipientes en las composiciones de los ejemplos 11 a 15, y los procedimientos (sujetos a todos los cambios necesarios, por ejemplo, a las cantidades que se están preparando).

15 Por ejemplo, en donde la tableta de dosis de 80 mg del ejemplo 11 es modificada a una tableta de dosis de 50 mg (calculada como la base libre) de acuerdo a la opción (B) anterior, las tabletas se forman como se muestra en el cuadro siguiente (ejemplo 16(B)):

163
164

EJEMPLO 16(B)

Tableta de dosis de 50 mg (calculada como la base libre)

	Ingrediente	Peso por tableta, mg	Cantidad de lote (g)	% en peso de tableta no recubierta	Notas
5	SB-207266-A	54.93 mg	2197 g	21.97%	1
	Celulosa microcristalina	59.12 mg	2365 g	23.65%	2
	Dihidrato de fosfato ácido de calcio	120.95 mg	4838 g	48.38%	3
	Almidón glicolato de sodio	12.50 mg	500 g	5.00%	4
	Estearato de magnesio	2.50 mg	100 g	1.00%	5
10	Total	250.0 mg	10000 g	100%	6

Notas: iguales que para el ejemplo 11, salvo:

1. SB-207266-A, formada de acuerdo a la descripción 1 ó 2, equivalente a 50.0 mg de base libre pura de SB-207266, totalmente intragranular, 23.25% en peso de gránulos.
152. El grado de celulosa microcristalina es Avicel PH102™ (tamaño de partícula medio nominal de aproximadamente 100 µm), totalmente intragranular, 25.03% en peso de los gránulos.
- El grado de dihidrato de fosfato ácido de calcio es Emcompress™, y es totalmente intragranular, siendo 51.20% en peso de los
- 20gránulos.

EJEMPLO 17**Protocolo para el tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular y/o
reconstrucción auricular en humanos, usando SB 207266 administrada
oralmente**

5

Se describe ahora en detalle un protocolo clínico propuesto para el tratamiento o profilaxis de fibrilación auricular y/o reconstrucción auricular, usando una composición farmacéutica administrable oralmente que comprende SB 207266 o una sal de la misma, cuya composición puede ser

10 una composición de la presente invención administrable oralmente.

Este protocolo describe la administración de SB 207266 o la sal de la misma (en lo sucesivo "SB 207266"), a pacientes con fibrilación auricular (AF) persistente sintomática. El objetivo es la inhibición de recidivas sintomáticas de fibrilación auricular en estos pacientes con AF persistente.

15 Son adecuados pacientes con AF persistente sintomática, de duración ≥ 48 horas y < 6 meses, quienes requieren cardioversión (por ejemplo, cardioversión con DC). Los síntomas de AF persistente pueden incluir, por ejemplo, palpitaciones, etc.

Los pacientes tienen de preferencia:

20 Anticoagulación terapéutica (por ejemplo, warfarina o cumarina) por ≥ 3 semanas antes del comienzo del tratamiento, de preferencia anticoagulados a una relación normalizada internacional (INR) de por lo menos 2, o

165
166

en ausencia de anticoagulación terapéutica por ≥ 3 semanas, tienen una ecocardiografía transesofágica (TEE) que es negativa para coágulos y tiene heparina intravenosa recibida hasta que el aPTT sea estable y esté en la escala terapéutica.

- 5 Los pacientes reciben SB 207266 preferiblemente después de dicha anticoagulación terapéutica, o después de TEE además de heparina intravenosa (iv).

La SB 207266 (por ejemplo, como la base libre, pero más preferiblemente como la sal clorhidrato SB-207266-A) se administra en general a dosis orales diarias de 20 mg, 50 mg u 80 mg una vez al día (calculada como la base libre). Sin embargo, en el día 1 de la administración de SB 207266, se administra en general a una dosis de carga oral individual de 1.5 veces (1.5 x) o 2 veces (2 x) la dosis asignada para la terapia de mantenimiento diaria. Por lo tanto, de preferencia, para una dosis de carga de 1.5 x, se administra una dosis de carga oral individual de 30 mg, 75 mg o 120 mg (calculada como la base libre) en el día 1, seguida de una dosis diaria de 20 mg, 50 mg u 80 mg, respectivamente, en días subsecuentes (calculada como la base libre). En forma alternativa, para una dosis de carga de 2 x, se administra una dosis de carga oral individual de 40 mg, 100 mg o 160 mg (calculada como la base libre) en el día 1, seguida de una dosis diaria de 20 mg, 50 mg u 80 mg, respectivamente, en días subsecuentes (calculada como la base libre).

En donde se usan dosis de carga de 1.5 x, éstas pueden

166
167

administrarse como tres tabletas de 10, 25 ó 40 mg administradas a la misma hora en el día 1; la dosis de mantenimiento diaria puede administrarse como dos tabletas de 10, 25 o 40 mg administradas a la misma hora en días subsecuentes; las tabletas de 10, 25 y 40 mg usadas son de preferencia las descritas en cualquiera de los ejemplos 1 a 16 anteriores. En donde se usan dosis de carga de 2 x, éstas pueden administrarse como dos tabletas de 20, 50 u 80 mg administradas a la misma hora en el día 1; la dosis de mantenimiento diaria puede administrarse como una tableta de 20, 50 u 80 mg administrada en días subsecuentes; las tabletas de 20, 50 u 80 mg usadas son de preferencia las descritas en cualquiera de los ejemplos 1 a 16 anteriores.

Alrededor de dos o aproximadamente cinco horas después de la administración de la dosis de carga oral de SB 207266 de 1.5 x o 2 x del primer día, los pacientes que permanecen en fibrilación auricular (y/o que no sufren cardioversión farmacológica), sufren entonces de preferencia cardioversión con corriente directa (DC). Puede seguirse cualquiera de los siguientes algoritmos de cardioversión monofásicos o bifásicos:

20

Secuencia de choque	Monofásica	Bifásica (opción 1)	Bifásica (opción 2)
Primer choque	200 julios	170 julios	120 julios
Segundo choque	250 julios	200 julios	150 julios
Tercer choque	300 julios	230 julios	170 julios

Si el paciente no revierte a ritmo sinusal normal (NSR) después del tercer choque usando una de las secuencias anteriores, el médico puede

167

168

proceder a su discreción con otros intentos a diferentes energías. La cardioversión exitosa se define como el mantenimiento del NSR por ≥ 1 hora después de la cardioversión.

Después de una cardioversión con DC exitosa a NSR, la
5 administración de SB 207266 al paciente puede continuarse una vez al día durante 6 meses (por ejemplo), o por periodos más cortos o más largos. Los pacientes que revierten espontáneamente a ritmo sinusal normal (NSR) pueden recibir también SB 207266 una vez al día durante (por ejemplo) 6 meses. Los pacientes que experimenten una recidiva de AF durante este
10 tratamiento diario, pueden ser cardiovertidos con DC de nuevo a ritmo sinusal, y pueden continuar recibiendo la SB 207266.

De preferencia, los pacientes deben continuar la terapia anticoagulante (por ejemplo, con warfarina o cumarina) durante por lo menos las primeras cuatro semanas después de una cardioversión exitosa, y más
15 preferiblemente a lo largo del período durante el cual se administra la SB 207266. De preferencia, los pacientes son anticoagulados a una relación normalizada internacional (INR) de por lo menos 2 durante el período completo o parte del mismo, por ejemplo, el período completo o la mayor parte del mismo, durante el cual estén bajo terapia anticoagulante. Esto reduce el
20 riesgo de apoplejía y/o coagulación sanguínea cardíaca en caso de una recidiva de AF.

Por lo tanto, se da a continuación el protocolo más preferido:

168
169

AF sintomática persistente, de duración ≥ 48 horas y < 6 meses, más:

[anticoagulación terapéutica ≥ 3 semanas] ó [TEE (-ve) para coágulos +

heparina IV]



5 Administrar SB 207266 (dosis de carga), y observar durante 2 o 5 horas



Cardioversión con DC (si es necesario)



10

Continuar diariamente con SB 207266, más preferiblemente también con
terapia anticoagulante, por ejemplo, durante 6 meses

Una "recidiva sintomática" de AF incluye o significa un episodio
15 de palpitaciones u otros síntomas típicos para el paciente. Esto puede
establecerse además mediante el registro de un ECG (por ejemplo, ECG con
plomo 12) que muestre evidencia de fibrilación auricular, o un trazo del ritmo
cardíaco registrada en un dispositivo registrador de eventos y revisado
opcionalmente por el médico.

169
170**NOVEDAD DE LA INVENCION****REIVINDICACIONES**

5 1.- Un procedimiento para preparar una composición
farmacéutica que comprende N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-
[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal
farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con uno o más
excipientes farmacéuticamente aceptables, el procedimiento comprendiendo
10 formar la SB 207266 completa o parte de la misma o la sal de la misma, en
gránulos mediante un procedimiento de granulación en seco, y en donde la
SB 207266 o la sal de la misma está presente en la composición en por lo
menos 4% en peso, en peso de la composición.

 2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizado además porque el procedimiento de granulación en seco es un
procedimiento en el cual se forman gránulos totalmente en ausencia de un
solvente de granulación aplicado externamente.

 3.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación
anterior, caracterizado además porque el procedimiento de granulación en
20 seco comprende compresión y compactación de la SB 207266 o la sal de la
misma.

 4.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación
anterior, caracterizado además porque el procedimiento aumenta el tamaño

170
171

de partícula de la SB 207266 o la sal de la misma por compresión de partículas de fármaco, opcionalmente también con partículas de excipientes intragranulares, para formar gránulos más grandes.

5 5.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque el procedimiento de granulación en seco comprende compactación por rodillos de la SB 207266 o la sal de la misma.

10 6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque los rodillos tienen superficies circunferenciales exteriores texturizadas.

15 7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque las superficies circunferenciales exteriores texturizadas de los rodillos comprenden corrugaciones (picos y valles) alineadas en general en la dirección del eje del rodillo ("rodillos corrugados"), y en donde los rodillos corrugados son rodillos moleteados entrelazados.

20 8.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 5, 6 ó 7, caracterizado además porque durante la compactación por rodillos, un polvo de pregranulación que será compactado se alimenta en el espacio de un rodillo mediante un avance por tornillo sin fin rotatorio que está adyacente y dirigido hacia los rodillos, y en donde el espacio del rodillo es un espacio entre un par de rodillos contrarrotatorios que tienen ejes longitudinales sustancialmente paralelos.

9.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8,

171
172

caracterizado además porque los rodillos son sustancialmente horizontales y están sustancialmente a nivel entre sí, y en donde el avance por tornillo sin fin usado es un "avance por tornillo sin fin vertical" posicionado arriba y dirigido hacia los rodillos.

5 10.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 8 ó 9, caracterizado además porque la velocidad del avance por tornillo sin fin principal adyacente a los rodillos, es de alrededor de 30 a aproximadamente 100 revoluciones por minuto (rpm).

10 11.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 8, 9 ó 10, caracterizado además porque se usa un avance por tornillo sin fin preliminar para medir el producto (la mezcla de pregranulación que contiene a la SB 207266 o la sal de la misma) desde una tolva de entrada en una etapa de precompresión (precompactación), y en donde el avance por tornillo sin fin principal adyacente a los rodillos está corriente abajo del avance por tornillo
15 sin fin preliminar.

12.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque la velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar es de alrededor de 10 rpm a aproximadamente 40 rpm.

20 13.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizado además porque la relación de la velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar: la velocidad del avance por tornillo sin fin principal, es de 1:5 a 1:1.5.

14.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las

173

reivindicaciones 5 a 13, caracterizado además porque la presión del rodillo es de alrededor de 14:0 a aproximadamente 28.93 kN/cm.

15.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, caracterizado además porque la velocidad del rodillo es de alrededor de 1.5 rpm a aproximadamente 10 rpm.

16.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, caracterizado además porque la SB-207266 o la sal de la misma está presente en los gránulos (es decir, durante la granulación en seco) en por lo menos 22% de los gránulos (ingredientes intragranulares), y la velocidad del avance por tornillo sin fin preliminar, si dicha alimentación está presente, es de por lo menos alrededor de 25 rpm; y/o la velocidad del avance por tornillo sin fin principal es de por lo menos aproximadamente 56 rpm; y/o la velocidad del rodillo es de alrededor de 1.5 rpm a aproximadamente 4 rpm.

17.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 16, caracterizado además porque la densidad de la cinta (es decir, la mezcla compactada por rodillos conforme sale de los rodillos), es de alrededor de 1.0 a aproximadamente 1.5 g/cc (g/ml).

18.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 17, caracterizado además porque la mezcla compactada (hojuela, cinta) que sale de los rodillos, es molida hasta un tamaño de partícula adecuado para su uso en tabletas o cápsulas.

19.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 17, caracterizado además porque los gránulos formados

1273
774

mediante el procedimiento de granulación en seco, son molidos hasta un tamaño de partícula adecuado para su uso en tabletas o cápsulas.

20.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 18 ó 19, caracterizado además porque la molienda usa un molino triturador con 5 martillos y/o cuchillas.

21.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el molino es un molino triturador con "cuchillas hacia adelante".

22.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las 10 reivindicaciones 18 a 21, caracterizado además porque durante o después de la molienda, los gránulos se hacen pasar a través de un tamiz que tiene un tamaño de agujero de 2.80 mm a 0.81 mm.

23.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, caracterizado además porque la densidad designada 15 de los gránulos granulados en seco y molidos, es de alrededor de 0.8 a aproximadamente 1.2 g/ml.

24.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque después de la formación de los gránulos y molienda opcional hasta un tamaño adecuado, los gránulos 20 (i) se mezclan entonces opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes extragranulares), y (ii) se comprimen en tabletas o se llenan en cápsulas.

25.- El procedimiento de conformidad con cualquier

174
175

reivindicación anterior, caracterizado además porque la composición farmacéutica se administra oralmente.

26.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la composición farmacéutica es una tableta, o la composición farmacéutica es o está contenida en una cápsula.

27.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque 90% o más en peso de la SB 207266 o la sal de la misma, está presente en los gránulos que se obtienen o se preparan (se forman) mediante el procedimiento de granulación en seco.

28.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque 50% o más en peso o en volumen de los gránulos, incluyendo la SB 207266 o la sal de la misma, tiene un tamaño de partícula ≥ 75 micras (micrómetros).

29.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque 50% o más en peso o en volumen de los gránulos que incluyen la SB 207266 o la sal de la misma, tiene un tamaño de partícula ≥ 150 micras.

30.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque 50% o más en peso o en volumen de los gránulos, incluyendo la SB 207266 o la sal de la misma, tiene un tamaño de partícula de 75 a 1000 micras (micrómetros).

31.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque 90% o más en peso o en volumen de los gránulos, incluyendo la SB 207266 o la sal de la misma, tiene un tamaño de partícula de 10 a 1000 micras (micrómetros).

5 32.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende la sal clorhidrato de SB 207266.

10 33.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque la N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, es la sal clorhidrato de SB 207266.

15 34.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende la forma cristalina en forma de agujas, y/o una o la forma cristalina sustancialmente anhidra de la sal clorhidrato de SB 207266.

20 35.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende la

176
177

forma cristalina de la sal clorhidrato de SB 207266, que se caracteriza por tener un espectro infrarrojo (IR) (nujol mull) sustancialmente como se muestra en la figura 4; y/o tiene un espectro infrarrojo (IR) (nujol mull) con tres, cuatro, cinco o más de los siguientes valores máximos: 1628, 1582, 1502, 1531, 5 1184, 748 cm^{-1} ($\pm$ aproximadamente 2 cm^{-1}).

36.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque 50% o más en peso o en volumen de las partículas de la SB 207266 o la sal de la misma, tiene un tamaño de partícula $\leq$ 53 micras (micrómetros) antes de la formación en 10 gránulos.

37.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la SB 207266 o la sal de la misma, está presente en los gránulos en por lo menos 6% en peso, en peso de los gránulos.

15 38.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la SB 207266 o la sal de la misma, está presente en la composición en por lo menos 6% en peso, en peso de la composición.

20 39.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la SB 207266 o la sal de la misma, está presente en la composición en hasta 70% en peso, en peso de la composición.

40.- El procedimiento de conformidad con cualquier

177
778

reivindicación anterior, caracterizado además porque la composición incluye un lubricante.

41.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque el lubricante está presente en alrededor de 0.2
5 a aproximadamente 5% en peso, en peso de la composición.

42.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 40 ó 41, caracterizado además porque el lubricante está presente intragranularmente y extragranularmente.

43.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones
10 40, 41 ó 42, caracterizado además porque el lubricante comprende estearato de magnesio.

44.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque comprende mezclar la SB 207266 completa o parte de la misma o la sal de la misma, con uno o más
15 excipientes farmacéuticamente aceptables (excipientes intragranulares) antes de la granulación en seco.

45.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado además porque los uno o más excipientes intragranulares comprenden un lubricante.

20 46.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque el lubricante está presente en alrededor de 0.2 a aproximadamente 5% en peso, en peso de los gránulos.

47.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 45

ó 46, caracterizado además porque el lubricante comprende estearato de magnesio.

48.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque los uno o más
5 excipientes intragranulares comprenden un llenador (diluyente).

49.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque el llenador comprende una o más sales seleccionadas de: fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico (fosfato ácido de calcio), carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de magnesio y
10 lactato de calcio.

50.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque el llenador comprende fosfato de calcio, es decir, fosfato de calcio tribásico, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

51.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 48
15 ó 50, caracterizado además porque el llenador comprende fosfato de calcio dibásico (es decir, fosfato dicálcico, fosfato ácido de calcio, CaHPO_4).

52.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 48, caracterizado además porque el llenador es fosfato de calcio dibásico (es decir, fosfato dicálcico, fosfato ácido de calcio, CaHPO_4).

20 53.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 51 ó 52, caracterizado además porque el fosfato ácido de calcio es dihidrato de fosfato ácido de calcio ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

54.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las

129
180

reivindicaciones 48 a 53, caracterizado además porque el llenador es un llenador de grado grueso que tiene un tamaño de partícula medio o mediano de 53-300 μm (micrómetros).

55.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 48 a 54, caracterizado además porque el llenador comprende de alrededor de 10 a aproximadamente 90% en peso de los gránulos.

56.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 48 a 55, caracterizado además porque el llenador está
presente en de 15 a 85% en peso de la composición y/o en peso de los
10 gránulos.

57.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 48 a 56, caracterizado además porque la relación en peso del
llenador: la SB-207266 o la sal de la misma, en los gránulos, es de por lo
menos 1:3.

15 58.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 48 a 56, caracterizado además porque el llenador está por lo
menos parcialmente presente intragranularmente (es decir, está presente
durante el procedimiento de granulación en seco), y la relación intragranular
del llenador: la SB 207266 o la sal de la misma (es decir, la relación durante la
20 granulación en seco), es de 1:3 a 10:1.

59.- El procedimiento de conformidad con cualquier
reivindicación anterior, caracterizado además porque la composición incluye
un excipiente que actúa como un auxiliar de compresión.

60.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 59, caracterizado además porque el auxiliar de compresión comprende celulosa microcristalina.

5 61.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado además porque el auxiliar de compresión es celulosa microcristalina.

62.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 60 ó 61, caracterizado además porque la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula medio nominal de alrededor de 25 a aproximadamente 150 μm .

10 63.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 59, 60, 61 ó 62, caracterizado además porque el auxiliar de compresión está presente en por lo menos 10% en peso, en peso de la composición.

64.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 59, 60, 61, 62 ó 63, caracterizado además porque el auxiliar de compresión
15 está presente en por lo menos 10% en peso, en peso de los gránulos.

65.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59 a 64, caracterizado además porque el auxiliar de compresión está presente en 10 a 50% en peso, en peso de la composición y/o en peso de los gránulos.

20 66.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59 a 65, caracterizado además porque el auxiliar de compresión está presente dentro de los gránulos (es decir, intragranularmente).

181
182

67.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 59 a 66, caracterizado además porque la relación en peso intragranular, es decir, la relación en peso durante el procedimiento de granulación en seco, del llenador: el auxiliar de compresión, es de 5:1 a 2:3.

5 68.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la composición no incluye aglutinante.

69.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque la composición incluye
10 un desintegrador presente en alrededor de 1 a aproximadamente 10% en peso de la composición.

70.- El procedimiento de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque los gránulos (es decir, los ingredientes intragranulares) forman de alrededor de 75% a
15 aproximadamente 99% en peso de la composición.

71.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 69, caracterizado además porque los gránulos (es decir, los ingredientes intragranulares) forman 100% en peso de la composición (es decir, sin excipientes extragranulares).

20 72.- Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con uno o más

182
183

excipientes (vehículos) farmacéuticamente aceptables, en donde la SB 207266 o la sal de la misma, está presente en la composición en por lo menos 4% en peso, en peso de la composición, el procedimiento comprendiendo: (a) disolver la SB 207266 o la sal de la misma en un alcohol de C_{1-4} para formar una solución, (b) cristalizar la SB 207266 o la sal de la misma de la solución, mediante la adición de un hidrocarburo de C_5-C_{10} y/o un solvente que contenga un hidrocarburo de C_5-C_{10} , y (c) formar por lo menos parte de la SB 207266 o sal de la misma, en gránulos mediante un procedimiento de granulación en seco.

10 73.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado además porque el alcohol de C_{1-4} comprende o es etanol o un solvente que contiene etanol.

 74.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 72 ó 73, caracterizado además porque el hidrocarburo de C_5-C_{10} es hexano y/o heptano.

 75.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 72, 73 ó 74, caracterizado además porque la N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende la sal clorhidrato de SB 207266.

 76.- El procedimiento de conformidad con las reivindicaciones 72, 73, 74 ó 75, caracterizado además porque el procedimiento de granulación en seco y/o los excipientes, son como se describen en cualquiera de las

183
184

reivindicaciones 2 a 71.

77.- Una composición farmacéutica que se obtiene mediante un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 76.

78.- Una composición farmacéutica que se ha preparado
5 mediante un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 76.

79.- Una composición farmacéutica que comprende N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación
10 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la SB 207266 completa o parte de la misma o la sal de la misma, está presente en gránulos que se obtienen mediante un procedimiento de granulación en seco, y en donde la SB 207266 o la sal de la misma, está presente en la composición en por lo menos 4% en peso, en peso de la composición.

80.- Una composición farmacéutica que comprende N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación
15 con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la SB 207266 completa o parte de la misma o la sal de la misma, está presente en gránulos preparados mediante un procedimiento de granulación en seco, y en
20 donde la SB 207266 o la sal de la misma, está presente en la composición en por lo menos 4% en peso, en peso de la composición.

81.- La composición farmacéutica de conformidad con las

184
185

reivindicaciones 79 u 80, caracterizada además porque la N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprende la sal clorhidrato de SB 207266.

- 5 82.- La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 79, 80 u 81, caracterizada además porque el procedimiento y/o la composición son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 76.

105
186RESUMEN DE LA INVENCION

La invención provee un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende N-[(1-ⁿbutil-4-piperidinil)metil]-3,4-dihidro-2H-[1,3]oxazino[3,2-a]indol-10-carboxamida (SB 207266) (piboserod) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, el procedimiento comprendiendo formar la SB 207266 completa o parte de la misma o la sal de la misma, en gránulos mediante un procedimiento de granulación en seco; el procedimiento es de preferencia un procedimiento de compactación por rodillos, de preferencia seguido de molienda hasta un tamaño de partícula adecuado; los gránulos son usualmente de tamaño de partícula incrementado, y/o compactados en comparación con la SB 207266 o la sal de la misma; de preferencia, la SB 207266 o la sal de la misma está presente en la composición y/o en los gránulos en por lo menos 4% en peso, y/o hasta 60% en peso, en peso de la composición y/o en peso de los gránulos, respectivamente; se usan usualmente un lubricante intragranular, llenador (por ejemplo, CaHPO_4) y/o auxiliar de compresión (por ejemplo, celulosa microcristalina); la invención provee también una composición farmacéutica que se obtiene mediante el procedimiento de granulación en seco, y/o que se ha preparado mediante el procedimiento de granulación en seco.

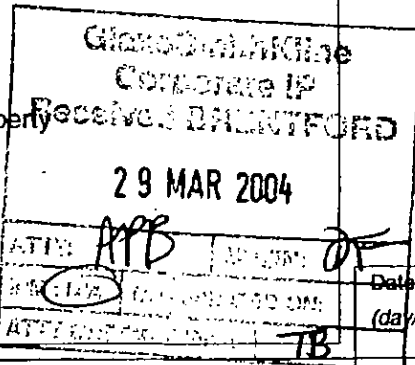
MG

P04/1095F

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Giddings, Peter John
GLAXOSMITHKLINE
Corporate Intellectual Property
CN925.1
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE



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

Applicant's or agent's file reference
APB/P32982

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB 03/00217

International filing date (day/month/year)
22.01.2003

Priority date (day/month/year)
14.02.2002

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED et al

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

4. REMINDER

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

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

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

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

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



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

Authorized Officer

Senkel, H

Tel. +49 89 2399-8071



187
788

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

Applicant's or agent's file reference APBP32982	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/GB 03/00217	International filing date (day/month/year) 22.01.2003	Priority date (day/month/year) 14.02.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/16		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02.09.2003	Date of completion of this report 24.03.2004	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Loher, F Telephone No. +49 89 2399-7839 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/GB 03/00217

189 188

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-53 as originally filed

Claims, Numbers

1-22 as originally filed

Drawings, Sheets

1/4-4/4 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 03/00217

196 109

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

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

6. Additional observations, if necessary:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-22
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-1093813

If not mentioned otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International Search Report.

Assuming a valid priority of the present application the P-document cited in the International Search Report is not dealt with during the PCT-phase.

Art 33(2) The subject-matter of claims 1-18 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

The features which are novel over the prior art are:

- (a) a process for preparing a pharmaceutical composition containing piboserod or salt thereof
- (b) which comprises dry granulation

The product-by-process claims 19 to 22 are considered to be new over the prior art as well since the applicant provides evidence that the product obtained by dry granulation differs from that obtained by wet granulation (see disintegration time of tablets disclosed in the comparative example on page 35, line 20 and disintegration time of tablets manufactured by the method of the present application on page 46 line 20).

191

192

Art 33(3) The subject-matter of claims 1-22 seems to involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

D1 is considered to represent the closest prior art. D1 discloses a dry granulation process to prepare a pharmaceutical composition containing amoxycillin and clavulanate. The process and the pharmaceutical excipients used in D1 are nearly identical to the examples of the present application. There is, however, no hint in the prior art to use the process of dry granulation for the manufacture of a pharmaceutical composition comprising piboserod to solve the problem of improving the manufacturing process (lowering the cohesiveness or improving the poor flowing properties and the low bulk density of piboserod granulates).

Therefore, the subject-matter of claims 1-22 is considered to be inventive.

Art 33(4) The subject-matter of claims 1-22 is considered to be industrially applicable in the sense of Art 33(4) PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/GB 03/00217A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/16 A61K9/20 A61K31/535

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 02 11733 A (GLAXOSMITHKLINE S A S LAB ; BUXTON PHILIP CHRISTOPHER (GB); THOMSON) 14 February 2002 (2002-02-14) page 6, line 15 - line 20 page 10, line 4 - line 10; example 4	1-22
Y	EP 1 093 813 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 25 April 2001 (2001-04-25) paragraph '0003! paragraph '0010! paragraph '0030! paragraph '0033!	1-22

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

29 April 2003

Date of mailing of the international search report

09/05/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 03/00217

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0211733	A	14-02-2002	AU 7652901 A
			AU 7655801 A
			WO 0211766 A2
			WO 0211733 A1
			US 2003032640 A1
EP 1093813	A	25-04-2001	EP 1093813 A2
			EP 1243267 A2
			DE 29522153 U1
			EP 0761218 A1
			EP 0978276 A2
			GR 3035031 T3
			SI 758235 T1
			AP 564 A
			AT 5350 U1
			AT 5349 U1
			AT 226074 T
			AT 203161 T
			AT 196845 T
			AT 223706 T
			AU 684949 B2
			AU 2406895 A
			BG 62842 B1
			BG 100933 A
			BR 9507502 A
			CA 2188496 A1
			CN 1149829 A
			CZ 9603090 A3
			CZ 11376 U1
			DE 69519093 D1
			DE 69519093 T2
			DE 69521799 D1
			DE 69521799 T2
			DE 69528204 D1
			DE 69528608 D1
			DK 1093813 T3
			DK 758235 T3
			DK 761218 T3
			DK 978276 T3
			WO 9528927 A1
			EP 0758235 A1
			ES 2182754 T3
			ES 2161288 T3
			ES 2152485 T3
			ES 2180251 T3
			FI 964249 A
			GR 3036844 T3
			HK 1009936 A1
			HK 1021860 A1
			HU 76335 A2
			JP 9512027 T
			NO 964488 A
			NZ 285080 A
			PL 316966 A1

195-194

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 04078329 00000000 Folios 193
Fecha (AMD) 2004-00-11 16 50:54
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
MODELO DE UTILIDAD	()	(✓)
- Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	(✓)
- Descripción de la invencion	()	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representacion grafica 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	()	()
- Representacion grafica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable

Claudia M Nerva

Fecha

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

CERTIFICO:

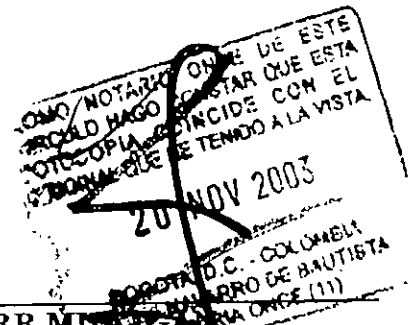
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita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

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

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

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

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

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

Signature/Firma:

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

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

Poder

El suscrito,

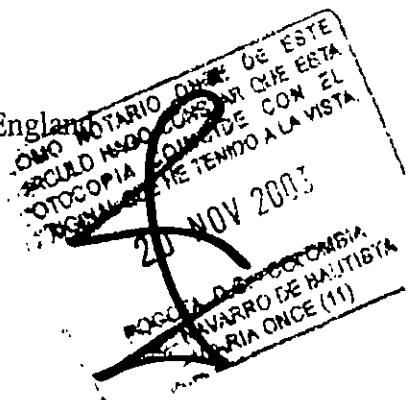
Glaxo Group Limited

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María**

Frieri poder especial, amplio y suficiente para

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





198

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° 11170

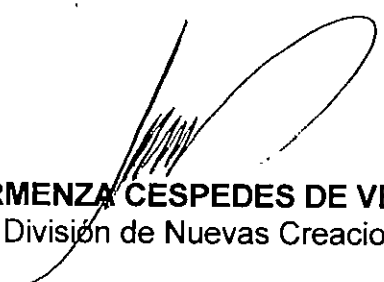
ASUNTO:	Radicación N°	04-78329
	Solicitud internacional	PCT/GB2003/00217
	Fecha inicio fase nacional	14/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la 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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 03 DIC. 2004.