



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-10161

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO Composiciones Farmacéuticas amorfas
hidratadas electrónicamente.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K9/00

71. SOLICITANTE SmithKline Beecham Corporation.

DOMICILIO One Franklin Plaza, Philadelphia PA
19101, E.U.A.

74. APODERADO CARLOS R. DIARTE.

22. BOGOTA, D.C., Febrero 4, 1985.

(SS)

05/12 y

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05010161 00000000 Folios: 05
Fecha (ANI): 2005-02-07 10:00:22
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

07-Marzo-2005

SOLICITUD DE:

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

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 **S LICITANTE (71)**

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
Dirección: One Frankline Plaza, Philadelphia PA 19101, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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: FRANCIS IGANTIOUS; LINGHONG SUN.
Dirección: 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 E.U.A.; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: INDIA, ESTADOUNIDENSE.

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/024641 Fecha Agosto 7, 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/014304 Fecha Febrero 19, 2004

6 **Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS AMORFAS HILADAS ELECTRÓNICAMENTE.**

7 **Clasificación Internacional (51) A61K, A61K9/00**

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ N ☐	US	Agosto 7, 2002	60/401,726

9 **Comprobante de pago No. 4,046; 7; 69; Fecha Enero 19, 2005**

10

ANEX S

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☐

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05010104 00000000 Folios: 85
Fecha (MM): 2005-01-17 10:00:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Brasileria: 2004 STATUS ON DE NUEVA PRESENTACION

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 4,046
FECHA : ENERO 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEX SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29810430	18/01/2005	7,223,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	91,000.00
	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
	TOTAL :	182,000.00

SDN: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

91.
230
31.

443

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 4,047
FECHA : ENERO 19 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85010163 00000000 Folios: 85
Fecha (RR): 2005-02-07 10:00:22
Trámite : 011 PCT-PR-ENT 379 FASE ROCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS FACTORES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALEX SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29810430	18/01/2005	7,223,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 4,069
FECHA : ENERO 19 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05818161 00000000 Folios: 85
Fecha (HDD): 2005-02-07 10:00:22
Tramite : 011 PCT-ATENT 379 FASE NDCI 011 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEX SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29810430	18/01/2005	7,223,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		91 TASA ANUAL DE MANTENIMIENTO DE PA	230,000.00
TOTAL :			\$ 230,000.00

SOM: DOSCIENTOS TREINTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 8,674
 FECHA : FEBRERO 7 DE 2005

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicacion : 05010161 00000000 Folios: 85
 Fecha (MM): 2005-02-07 10:00:22
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2009 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-0011-6	37057642	07/02/2005	31,000.

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	31,000.00
TOTAL :		\$ 31,000.00

SON: TREINTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

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

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

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

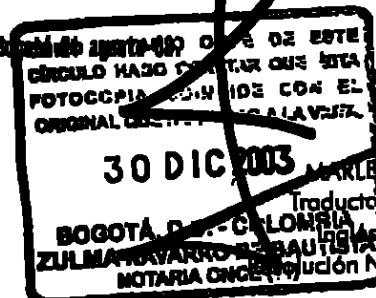
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

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

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



Marlén Neira C
Marlén Neira C

8

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

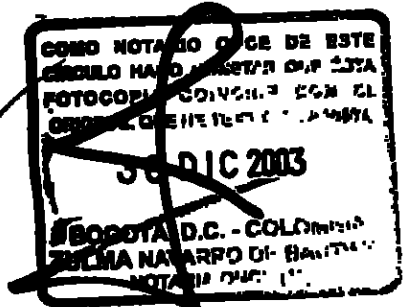
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" 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 corporación denominada "**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

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 trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

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

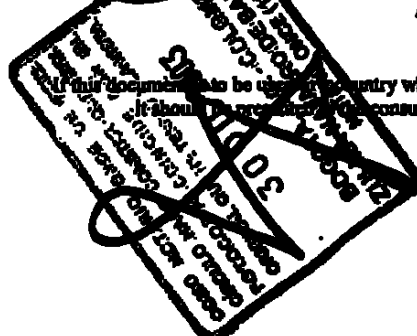
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 14 August 2003

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

8. Number/sous No **G229470**

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



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

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

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

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

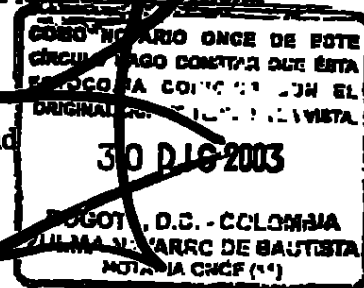
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, 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, desistír y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

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



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 February 2004 (19.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/014304 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K (74) Agent: DINNER, Dora, L.; UW2220, 709 Swedeland Road, King Of Prussia, PA 19406 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2003/024641 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 7 August 2003 (07.08.2003)
- (23) Filing Language: English
- (24) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/401,726 7 August 2002 (07.08.2002) US (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, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NR, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; PO Box 7929, One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19101 (US).
- (72) Inventors; and
- (73) Inventors/Applicants (*for US only*): IGANTIOUS, Francis [IN/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). SUN, Linghong [US/US]; 1250 Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
- Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 2004/014304 A2

(54) Title: ELECTROSPUN AMORPHIOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention is directed to use of electrospinning, i.e. the process of making polymer nanofibers from either a solution or melt under electrical forces, to prepare stable, solid dispersions of amorphous drugs in polymer nanofibers.

11

ELECTROSPUN AMORPHOUS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS***FIELD OF THE INVENTION***

5 This invention relates to stabilization of solid dispersions of amorphous drugs in polymeric nanofibers, method of preparation thereof and pharmaceutical compositions containing these nanofibers.

BACKGROUND

10 With the advent of combinatorial chemistry and high throughput screening, a great majority of the drug candidates selected for development are highly hydrophobic, exhibiting poor or negligible water solubility. In order to enhance the oral absorption of such poorly water soluble drugs, several formulation strategies such as salt formation, complexation, particle size reduction, prodrug, micellization, and solid dispersions are being extensively studied in the pharmaceutical industry.

15 Although solid dispersions have been known for the past four decades, there seems to be renewed interest in this technology, as described by Serajudin et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1999, 88 (10), 1058 and by Habib et al., *Pharmaceutical Solid Dispersion Technology*, (Technomic, Lancaster, PA, 2001). Solid dispersions may be defined as the dispersion of one or more active ingredient in an inert carrier or matrix in the solid state prepared by the melting method, the solvent method or the melting-solvent method. Solid dispersions are classified into six major categories: (1) simple eutectic mixtures (2) solid solutions, (3) glass solutions of suspensions, (4) amorphous precipitation of a drug in a crystalline carrier, (5) amorphous precipitation of a drug in a
20 amorphous carrier, and (6) any combination of these groups.

Two currently used methods of forming solid dispersions are fusion and solvent methods. In the fusion method, the drug and the carrier are melted, to above either the melting (softening) point of the higher melting (softening) component, or in some cases
30 to above the melting point of the lower melting component provided the other non-melted component has good solubility in the former. The fused mixture is rapidly quenched and pulverized to produce free flowing powders for capsule filling or tableting. The fusion process requires both the drug and excipient to be thermally stable at the processing temperature.

35 In the solvent method, the drug and carrier are dissolved in one or more miscible organic solvents to form a solution. Removal of the organic solvent(s) is accomplished

12

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to the discovery that the technique of electrospinning, i.e. the process of making polymer nanofibers from either a solution or melt under electrical forces, can be used to prepare stable, solid dispersions of an amorphous form of a drug in a polymer nanofibers.

Amorphous solids are disordered materials, which have no long-range order like crystalline materials. Amorphous materials exhibit both compositional and structural disorder. There is a distinguishing difference between compositional disorder and structural disorder. In compositional disorder, atoms are located in an ordered array like in crystalline materials. The spacing of the atoms is equidistant, but only the type of atom is placed randomly. In structural disorder, all bond distances have random lengths and random angles. Therefore there is no long range order, and hence no definite X-ray diffraction patterns. Amorphous solid is a glass in which atoms and molecules exist in a totally non-uniform array. Amorphous solids have no faces and cannot be identified as either habits or polymorphs. Because the properties of amorphous solids are direction independent, these solids are called isotropic. Amorphous solids are characterized by a unique glass transition temperature, the temperature at which it changes from a glass to rubber.

Due to the absence of long-range order, amorphous materials are in an unstable (excited state) equilibrium, resulting in physical as well as chemical instability. The physical instability manifests itself in higher intrinsic aqueous solubility compared to the crystalline drug. The higher solubility of the amorphous drug leads to a higher rate of dissolution, and to better oral bioavailability.

The pharmaceutical industry makes use of the amorphous state of a poorly soluble drug to enhance its aqueous solubility, and its oral bioavailability. However, as stated above, the amorphous state has undesirable physical and chemical instability. This can be overcome by blending the amorphous drug with appropriate polymers, to stabilize the amorphous state, for the desired shelf-life of the drug. It has been reported [Zografi et al, Pharm. Res. 1999, 16, 1722-1728] that the polymer-drug combination should have some specific interaction for stabilization of the amorphous drug.

The electrospun fibers of the present invention are expected to have diameters in the nanometer range, and hence provide a very large surface area. This extremely high

13

by any one or a combination of methods such as solvent evaporation, precipitation by a non-solvent, freeze drying, spray drying, and spray congealing. Among the several draw backs of the solvent method are: use of large volumes of organic solvents, presence of residual organic solvents in the resultant formulation, collection, recycling and/or disposal of organic solvents.

Solid dispersions of poorly soluble drugs prepared by both the fusion and solvent methods usually exhibit higher dissolution rates than the comparative crystalline drug. However, the dissolution rate of the drug may be hindered by dissolution of the carrier, usually a high molecular weight polymer. Therefore solid dispersions are usually prepared from low or moderate molecular weight polymers.

The need still remains to develop a process by which solid dispersions can be made of drugs having an amorphous morphology, that remain stable, and can use higher molecular polymers to aid in the dissolution rates of these drugs.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 demonstrates a schematic representation electrospinning of viscous drug/polymer compositions either in solution or in melt form to produce nanofibers.

Figure 2 shows the X-Ray powder diffraction (XRPD) of electrospun 6-Acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans(+)-4-(4-fluorobenzoylamino)-2H-benzo[b]pyran-3-ol hemihydrate fibers during storage up to 161 days at 25°C. Comparison with XRPD of the crystalline compound also shown in the figure, confirms the amorphous nature of the electrospun fiber.

Figure 3 demonstrates the enhanced in vitro dissolution profiles of electrospun amorphous 6-Acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans(+)-4-(4-fluorobenzoylamino)- 2H-benzo[b]pyran-3-ol hemihydrate fibers in comparison to crystalline ones.

Figure 4 shows the XRPDs of electrospun 3-Hydroxy-2-phenyl-N-[1-phenylpropyl]-4-quinoline carboxamide (Talnetant) fibers during storage up to 120 days at 25°C, room temperature. For comparison XRPD of the crystalline drug and PVP are included in the figure. The X-ray diffractograms show a halo, without any sharp peaks, attesting to the amorphous nature of the electrospun sample.

surface area can dramatically increase the dissolution rate of the high molecular weight polymeric carrier as well as drug present in them.

5 A suitable dosage form, such as oral or parenteral forms, including pulmonary administration, may be designed by judicious consideration of polymeric carriers, in terms of their physio-chemical properties as well as their regulatory status. Other pharmaceutically acceptable excipients may be included to ameliorate the stabilization or de-agglomeration of the amorphous drug nanoparticles. The pharmaceutical excipients might also have other attributes, such as absorption enhancers.

10 Electrospun pharmaceutical dosage forms may be designed to provide any number of dissolution rate profiles, such as rapid dissolution, immediate, or delayed dissolution, or a modified dissolution profile, such as a sustained and/or pulsatile release characteristic.

15 Taste masking of the active agent may also be achieved by using polymers having functional groups capable of promoting specific interactions with the drug moiety. The electrospun dosage forms may be presented in conventional dosage formats, such as compressed tablets, capsules, sachets or films. These conventional dosage forms may be in the form of immediate, delayed and modified release systems, which can be designed by the appropriate choice of the polymeric carrier with the active agent/drug combination, using techniques well known and described in the art.

25 It is one embodiment of the present invention to provide drug particles in their amorphous form, embedded homogeneously in polymeric nanofibers, such that the drug is readily bioavailable independent of the route of administration.

30 It is another embodiment of the present invention to provide nanoparticle size drug particles having an amorphous morphology, which are embedded homogeneously within the polymeric nanofibers.

The starting compound as used herein, may be morphologically either in a crystalline state, or in an amorphous state. As can be seen herein, the present invention provides a novel vehicle which provides a means to allow a crystalline form of a drug to be stabilized in its amorphous form, or to take an amorphous form of a drug and retain its morphology in a controlled environment, i.e. the spun fibers. This can be used as

15

noted, as a means to increase the surface area (nanoparticle size, etc.) and to improve its dissolution rate characteristics.

- Electrospinning, commonly referred to as electrostatic spinning, is a process of producing fibers, with diameters in the range of 100nm. The process consists of applying a high voltage to a polymer solution or melt to produce a polymer jet. As the jet travels in air, the jet is elongated under repulsive electrostatic force to produce nanofibers. The process has been described in the literature since the 1930. A variety of polymers both natural and synthetic having optimal characteristics have been electrospun under appropriate conditions to produce nanofibers, (see Reneker et al., Nanotechnology, 1996, 7, 216). Different applications have been suggested for these electrospun nanofibers, such as air filters, molecular composites, vascular grafts, and wound dressings.
- U.S. Patent No. 4,043,331, is intended for use as a wound dressing whereas U.S. Patent No. 4,044,404, and US Patent No. 4,878,908 are tailored towards creating a blood compatible lining for a prosthetic device. All of the disclosed water insoluble polymers are not pharmaceutically acceptable for use herein, however the water soluble polymers disclosed are believed to be pharmaceutically acceptable. None of the preparations in these patents disclose a working example of an electrospun fiber with an active agent. The patents claim the use of enzymes, drugs and/or active carbon on the surface of the nanofibers, prepared by immobilizing the active moieties so that they act at the site of application and "do not percolate throughout the body".
- EP 542514, US 5,311,884 and US 5,522,879 pertain to use of spun fibers for a piezoelectric biomedical device. The piezoelectric properties of fluorinated polymers, such as those derived from a copolymer of vinylidene fluoride and tetrafluoroethylene are not considered pharmaceutically acceptable polymers for use herein.
- US Patent 5,024,671 uses the electrospun porous fibers as a vascular graft material, which is filled with a drug in order to achieve a direct delivery of the drug to the suture site. The porous graft material is impregnated (not electrospun) with the drug and a biodegradable polymer is added to modulate the drug release. The vascular grafts are also made from non-pharmaceutically acceptable polymers, such as the polytetrafluoroethylene or blends thereof.

16

US Patent No. 5,376,116, US Patent No. 5,575,818, US Patent No. 5,632,772, US Patent No. 5,639,278 and US Patent No. 5,724,004 describe one form or another of a prosthetic device having a coating or lining of an electrospun non-pharmaceutically acceptable polymer. The electrospun outer layer is post-treated with a drug such as disclosed in the '116 patent (for breast prosthesis). The other patents describe the same technology and polymers but apply the technique to other applications, such as endoluminal grafts or endovascular stents.

Consequently, the present invention is the first to produce an electrospun composition of a pharmaceutically acceptable polymer in which one or more pharmaceutically acceptable active agents or drugs are stabilized in their amorphous form. The homogenous nature of this process produces a quantity of fibers which allow for nanoparticles of drugs to be dispersed throughout. The size of particle, and quality of dispersion provide for a high surface area of drug. One use of the increased surface area of drug is improved bioavailability in the case of a poorly water soluble drug. Other uses would be for decreased drug-drug or enzymatic interactions.

Yet another use of the present invention is to delay the release of drugs in the gastrointestinal tract by using pH sensitive polymers, such as the Eudragit group of polymers by Rohm, in particular the Eudragit L100-55 polymer.

The present invention is therefore directed to use in any form of an electrospun drug/polymer combination, wherein the drug is stabilized in the amorphous form; and another wherein the resulting drug/polymer combination provides for enhanced bioavailability of the poorly soluble drug or to modify the absorption profile of the drug(s). The modification of the rate of release of the active compound when incorporated within the polymeric fibers may be increased or decreased. The resulting bioavailability of the active agent may also be increased or decreased relative to the immediate release dosage form.

While the application of this process may be of use for incorporation of a pharmaceutically acceptable drug for topical delivery, a preferred route of administration is likely to be oral, intravenous, intramuscular, or inhalation.

A pharmaceutically acceptable agent, active agent or drug as defined herein follows the guidelines from the European Union Guide to Good Manufacturing Practice: Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a drug

12

(medicinal) product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

- 5 Preferably, their use is in a mammal, more preferably a human. The pharmacological activity may be prophylactic or for treatment of a disease state. The pharmaceutical compositions described herein may optionally comprise one or more pharmaceutically acceptable active agents or ingredients distributed within.

- 10 As used herein the terms "agent", "active agent", "drug moiety" or "drug" are used interchangeably.

Water solubility of the active agent is defined by the United States Pharmacopieia.

- 15 Therefore, active agents which meet the criteria of very soluble, freely soluble, soluble and sparingly soluble as defined therein are encompassed this invention. It is believed that the electrospun polymeric composition, which most benefits those drugs, are those which are insoluble or sparingly soluble. However, as the electrospun polymeric composition produces, or stabilizes an amorphous form of the drug, the solubility of the drug may not be as important than if it were in a crystalline state.

- 20 The fibers of this invention will contain high molecular weight polymeric carriers. These polymers, by virtue of their high molecular weight, form viscous solutions that can produce nanofibers, when subjected to an electrostatic potential. The nano fibers spun electrostatically may have a very small diameter. The diameter may be as small as
25 0.1 nanometers, more typically less than 1 micron. This provides a high surface area to mass ratio. The fiber may be of any length, and it may include particles which vary from the more traditional spun cylindrical shape such as drop-shaped or flat.

- Suitable polymeric carriers can be preferably selected from known pharmaceutical
30 excipients. The physico-chemical characteristics of these polymers dictate the design of the dosage form, such as rapid dissolve, immediate release, delayed release, modified release such as sustained release, or pulsatile release etc.

- The delivery rate of the active agent can be controlled by varying the choice of the
35 polymer used in the fibers, the concentration of the polymer used in the fiber, the diameter of the polymeric fiber, and/or the amount of the active agent loaded in the fiber.

18

Suitable drug substances can be selected from a variety of known classes of drugs including, for example, analgesics, anti-inflammatory agents, anthelmintics, anti-arrhythmic agents, antibiotics (including penicillins), anticoagulants, antidepressants, antidiabetic agents, antiepileptics or anticonvulsants (also referred to as neuroprotectants, antihistamines, antihypertensive agents, antimuscarinic agents, antimycobacterial agents, antineoplastic agents, immunosuppressants, antithyroid agents, antiviral agents, anxiolytic sedatives (hypnotics and neuroleptics), astringents, beta-adrenoceptor blocking agents, blood products and substitutes, cardiac inotropic agents, corticosteroids, cough suppressants (expectorants and mucolytics), diagnostic agents, diuretics, dopaminergics (antiparkinsonian agents), haemostatics, immunological agents, lipid regulating agents, muscle relaxants, NK3 receptor antagonists, parasympathomimetics, parathyroid calcitonin and biphosphonates, prostaglandins, radiopharmaceuticals, sex hormones (including steroids), anti-allergic agents, stimulants and anorexics, sympathomimetics, thyroid agents, PDE IV inhibitors, vasodilators and xanthines.

Preferred drug substances include those intended for oral administration and intravenous administration. A description of these classes of drugs and a listing of species within each class can be found, for example, in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989, the disclosure of which is hereby incorporated herein by reference in its entirety. The drug substances are commercially available and/or can be prepared by techniques known and described in the art.

As noted, the electrospun composition may also be able to taste mask the many bitter or unpleasant tasting drugs, regardless of their solubility. Suitable active ingredients for incorporation into fibers of the present invention include the many bitter or unpleasant tasting drugs including but not limited to the histamine H₂-antagonists, such as, cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, etomidine; lupitidine, nifenidine, niperotidine, roxatidine, sulfotidine, tuvatidine and zaltidine; antibiotics, such as penicillin, ampicillin, amoxycillin, and erythromycin; acetaminophen; aspirin; caffeine, dextromethorphan, diphenhydramine, bromopheniramine, chlorpheniramine, theophylline, spironolactone, NSAIDS's such as ibuprofen, ketoprofen, naprosyn, and nabumetone; 5HT₄ inhibitors, such as granisetron, or ondansetron; serotonin re-uptake inhibitors, such as paroxetine, fluoxetine, and sertraline; vitamins such as ascorbic acid,

19

vitamin A, and vitamin D; dietary minerals and nutrients, such as calcium carbonate, calcium lactate, etc., or combinations thereof.

5 Suitably, the above noted active agents, in particular the anti-inflammatory agents, may also be combined with other active therapeutic agents, such as various steroids, decongestants, antihistamines, etc., as may be appropriate in either the electrospun fiber or in the resulting dosage form.

10 Preferably, the active agents are 6-Acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans(+)-4-(4-fluorobenzoylamino)-2H-benzo[b]pyran-3-ol hemihydrate, 3-Hydroxy-2-phenyl-N-[1-phenylpropyl]-4-quinoline carboxamide (Talnetant), rosiglitazone, carvedilol, hydrochlorothiazide, eprosartan, indomethacin, nifedipine, naproxen, ASA, and ketoprofen, or those described in the Examples section herein.

15 The relative amount of fiber forming material (primarily the polymeric carrier) and the active agent that may be present in the resultant fiber may vary. In one embodiment the active agent comprises from about 1 to about 50% w/w of the fiber when electrospun, preferably from about 35 to about 45% w/w.

20 DNA fibers have also been used to form fibers by electrospinning, Fang et al., J. Macromol. Sci.-Phys., B36(2), 169-173 (1997). Incorporation of a pharmaceutically acceptable active agent, such as a biological agent, a vaccine, or a peptide, with DNA, RNA or derivatives, should they be amorphous, as a spun fiber is also within the scope of this invention.

25 The fiber forming characteristics of the polymer are exploited in the fabrication of nanofibers. Hence, molecular weight of the polymer is one of the single most important parameter for choice of polymer.

30 Another important criteria for polymer selection is the miscibility between the polymer and the drug. It may be theoretically possible to ascertain the miscibility's by comparing the solubility parameters of the drug and polymer, as described by Hancock et al, in International Journal of Pharmaceutics, 1997, 148, 1.

35 Another important criteria for polymer selection is its ability to stabilize the amorphous drug. It has been reported by Hancock et al, in Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997, 86,1; that stable drug/polymer compositions should have glass transition

70

temperatures (T_g) above the storage temperature. If the T_g of the drug/polymer combination is lower than the storage temperature, the drug will exist in the rubbery state, and will consequently be prone to molecular mobility and crystallisation. An example of this is the polymer poly(ethylene oxide) which is a

- 5 semicrystalline/crystalline polymer. It has been shown that at least some crystalline drugs spun in such a polymer, having an amorphous morphology initially, will over time crystallize out.

- Representative examples of amorphous polymers for use herein include, but are not
10 limited to, polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinyl pyrrolidone, hyaluronic acid, alginates, carragenen, cellulose derivatives such as carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, ethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, noncrystalline cellulose, starch and its derivatives such as
15 hydroxyethyl starch, sodium starch glycolate, chitosan and its derivatives, albumen, gelatin, collagen, polyacrylates and methacrylic acid copolymers and their derivatives such as are found in the Eudragit family of polymers available from Rohm Pharma, poly(alpha-hydroxy acids) and its copolymers such poly(alpha-aminoacids) and its copolymers, poly(orthoesters), polyphosphazenes, polyethyloxazolines,
20 poly(phosphoesters), and or combinations thereof.

The polymers, poly(ϵ -caprolactone), poly(lactide-co-glycolide), polyanhydrides, poly(ethylene oxide), are crystalline or semicrystalline polymers.

- 25 Most of these pharmaceutically acceptable polymers are described in detail in the Handbook of Pharmaceutical excipients, published jointly by the American Pharmaceutical association and the Pharmaceutical society of Britain.

- Preferably, the polymeric carriers are divided into two categories, water soluble
30 polymers useful for immediate release of the active agents, and water insoluble polymers useful for controlled release of the active agents. It is recognized that combinations of both carriers may be used herein. It is also recognized that several of the polyacrylates are pH dependent for the solubility and may fall into both categories.

- 35 Water soluble polymers include but are not limited to, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, hyaluronic acid, alginates, carragenen, cellulose derivatives such as carboxymethyl cellulose sodium, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose,

hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, starch and its derivatives such as hydroxyethyl starch, sodium starch glycolate, dextrin, chitosan and its derivatives, albumen, zein, gelatin, and collagen.

- 5 A suitable water soluble polymer for use herein is polyvinylpyrrolidone, or polyvinylpyrrolidone and its copolymer with polyvinylacetate.

- 10 Water insoluble polymers include but are not limited to, polyvinyl acetate, methyl cellulose, ethylcellulose, noncrystalline cellulose, polyacrylates and its derivatives such as the Eudragit family of polymers available from Rohm Pharma (Germany), poly(alpha-hydroxy acids) and its copolymers such as poly(alpha-aminoacids) and its copolymers, poly(orthoesters), polyphosphazenes, and poly(phosphoesters).

- 15 The acrylic polymers of the Eudragit family are well known in the art and include a number of different polymers, ranging from Eudragit L100-55 (the spray dried form of Eudragit L30D), L30D, L100, S100, 4135F, E100, EPO (powder form of E100), RL30D, RLPO, RL100, RS30D, RSPO, RS100, NE30D, and NE40D.

- 20 These pharmaceutically acceptable polymers and their derivatives are commercially available and/or be prepared by techniques known in the art. By derivatives it is meant, polymers of varying molecular weight, modification of functional groups of the polymers, or co-polymers of these agents, or mixtures thereof.

- 25 Further, two or more polymers can be used in combination to form the fibers as noted herein. Such combination may enhance fiber formation or achieve a desired drug release profile. One suitable combinations of polymers includes polyethyleneoxide and polycaprolactone.

- 30 Preferably, the polymer of choice is an amorphous polymer, such as but not limited to: polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinyl pyrrolidone, hyaluronic acid, alginates, carragenen, cellulose derivatives such as carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, ethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, noncrystalline cellulose, starch and its derivatives such as
35 hydroxyethyl starch, sodium starch glycolate, chitosan and its derivatives, albumen, gelatin, collagen, polyacrylates and its derivatives such as the Eudragit family of polymers available from Rohm Pharma, such as Eudragit L100-55, poly(alpha-hydroxy

28

acids), poly(alpha-aminoacids) and its copolymers, poly(orthoesters), polyphosphazenes, and poly(phosphoesters). The preferred polymers are ones with functional groups capable of promoting specific interaction with the active agent to help stabilize the amorphous form of the agent. Suitable polymers are PVP and PVP with copolymers or the Eudragit group of polymers as described herein.

The choice of polymers taken with the active agent may provide suitable taste masking functions for the active agents. For instance, use of an ionic polymer of contrasting charge, such as a cationic polymer complexed with an anionic active agent, or an anionic polymer complexed with a cationic active agent may produce the desired results. Addition of a second taste masking agent, such as a suitable cyclodextrin, or its derivatives may also be used herein.

The polymeric composition may be electrospun from a solvent base or neat (as a melt). Solvent choice is preferably based upon the solubility of the active agent. Suitably, water is the best solvent for a water soluble active agent, and polymer. Alternatively, water and a water miscible organic solvent may be used. However, it is necessary to use an organic solvent to prepare a homogenous solution of the drug with polymer when the drug is non-water soluble, or sparingly soluble.

It is recognized that these polymeric compositions which are spun neat may also contain additional additives such as, plasticizers, and antioxidants. The plasticizers are employed to assist in the melting characteristics of the composition. Exemplary of plasticizers that may be employed in the coatings of this invention are triethyl citrate, triacetin, tributyl citrate, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, dibutyl phthalate, dibutyl sebacate, vinyl pyrrolidone and propylene glycol.

Preferably, the solvent of choice is a GRASS approved organic solvent, although the solvent may not necessarily be "pharmaceutically acceptable" one, as the resulting amounts may fall below detectable, or set limits for human consumption they may be used. It is suggested that ICH guidelines be used for selection.

Suitable solvents for use herein include, but are not limited to acetic acid, acetone, acetonitrile, methanol, ethanol, propanol, ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate, butanol, N,N dimethyl acetamide, N,N dimethyl formamide, 1-methyl-2-pyrrolidone, dimethyl sulfoxide, diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, pentane, hexane, 2-methoxyethanol, formamide, formic acid, hexane, heptane, ethylene glycol, dioxane,

23

2-ethoxyethanol, trifluoroacetic acid, methyl isopropyl ketone, methyl ethyl ketone, dimethoxy propane, methylene chloride etc., or mixtures thereof.

5 A preferred solvent is ethanol, acetone, n-vinylpyrrolidone, dichloromethane, acetonitrile, tetrahydrofuran or a mixture of these solvents.

The solvent to polymeric composition ratio is suitable determined by the desired viscosity of the resulting formulation.

10 For electrospinning of a pharmaceutical polymeric composition, key parameters are viscosity, surface tension, and electrical conductivity of the solvent/polymeric composition.

15 By the term "nanoparticulate drug" as used herein, is meant, nanoparticle size of an active agent within the electrospun fiber, as opposed to a nanoparticle size of the resulting fibers themselves.

20 The polymeric carriers may also act as surface modifiers for the nanoparticulate drug. Therefore, a second oligomeric surface modifier may also be added to the electrospinning solution. All of these surface modifiers may physically adsorb to the surface of the drug nanoparticles, so as to prevent them agglomerating.

25 Representative examples of these second oligomeric surface modifier or excipients, include but are not limited to: Pluronics[®] (block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide), lecithin, Aerosol OT[™] (sodium dioctyl sulfosuccinate), sodium lauryl sulfate, Tween[™], such as Tween 20, 60 & 80, Span[™], Arlacel[™], Triton X-200, polyethylene glycols, glyceryl monostearate, Vitamin E-TPGS[™] (d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate), sucrose fatty acid esters, such as sucrose stearate, sucrose oleate, sucrose palmitate, sucrose laurate, and sucrose acetate butyrate etc.

30 Triton X-200 is Polyethylene glycol octylphenyl ether sulfate ester sodium salt; or Polyethylene glycol octylphenyl ether sulfate sodium salt. Span and Arlacel are synonyms for a sorbitan fatty acid ester as defined in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, and Tween is also a synonym for polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters.

35 Surfactants are added on a weight/weight basis to the drug composition. Suitably, the surfactants are added in amounts of up to 15%, preferably about 10%, preferably about

24

5% or less. Surfactants can lower the viscosity and surface tension of the formulation, and in higher amounts can adversely effect the quality of the electrospun fibers.

5 The surfactant selection may be guided by HLB values but is not necessarily a useful criteria. While HLB surfactants have been utilised herein, such as Tween™ 80 (HLB=10), Pluronic F68 (HLB =28), and SDS (HLB>40), lower HLB value surfactants, such as Pluronic F92 may also be used.

10 Another pharmaceutically acceptable excipients may be added to the electrospinning composition. These excipients may be generally classified as absorption enhancers, flavouring agents, dyes, etc.

15 The polymeric carriers or the second oligomeric surface modifiers, if appropriately chosen, may themselves act as absorption enhancers, depending on the drug. Suitable absorption enhancers for use herein, include but are not limited to, chitosan, lecithin, lectins, sucrose fatty acid esters such as the ones derived from stearic acid, oleic acid, palmitic acid, lauric acid, and Vitamin E-TPGS, and the polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters.

20 Use of the electrospun composition herein may be by conventional capsule or tablet fill as well known in the art. Alternatively, the fibers may be ground, suitably by cryogenic means, for compression into a tablet or capsule, for use by inhalation, or parenteral administration. The fibers may also be dispersed into an aqueous solution, which may then be directly administered by inhaled or given orally. The fibers may also be cut,
25 optionally milled, and processed as a sheet for further administration with agents to form a polymeric film, which may be quick-dissolving.

30 An alternative electrospinning process for making the pharmaceutical compositions described herein is also possible. The Examples herein electrostatically charge the solution whereas the pharmaceutical composition may also be ejected from a sprayer onto a receiving surface that is electrostatically charged and placed at an appropriate distance from the sprayer. As jet travels in air from the sprayer towards the charged collector, fibers are formed. The collectors can be either a metal screen, or in the form of a moving belt. The fibers deposited on the moving belt are continuously removed
35 and taken away.

23

EXAMPLES**General procedure for electrospinning**

5 A solution of the drug and polymer in a suitable organic solvent is electrospun using the following electrospinning set up. The solution to be electrospun is taken in a 25 ml glass vessel having a 0.02mm capillary outlet at the bottom and two top inlets, one for applying a positive He pressure and the other for introducing the electrode through a rubber septum. The electrode is connected to the positive terminal of a high voltage power supply (Model ES30P/M692, Gamma High Voltage Research Inc., FL). The
10 ground from the high voltage power supply is connected to a stainless steel rotating drum, which acts the collector for the fibers. A voltage of 18-25KV is applied to the polymer solution through the electrode which reaches the bottom of the glass vessel. This high voltage creates a monofilament from the capillary outlet and the monofilament is further splayed to form nanofibers. The inlet He pressure varying
15 from 0.5-2 psi is adjusted to maintain a constant feed of liquid to the capillary tip, in order to produce continuous electrospinning and to prevent the formation of excess liquid droplets, which might simply fall off from the capillary. The rotating drum is kept a distance of 15-25cm from the positive electrode. The dry fibers collected on the drum is peeled off and harvested.

20

Materials

Polyvinylpyrrolidone (PVP), molecular weight 1.3M, available from Sigma-Aldrich Chemicals (St.Louis, MO) and polyvinylpyrrolidone-co-polyvinylacetate (Kolloidom VA-64), available from BASF, Eudragit L100 55 (Rohm Pharma), polyethylene oxide
25 as POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) are used for experiments. Drug substances such as, rosiglitazone, carvedilol, eprosartan, hydrochlorothiazide, indomethacin, nifedipine, ketoprofen, and naproxen are available commercially from the manufacturer or from various catalogs, such as Sigma-Aldrich.

30 Methods**Drug content**

Drug content in the electrospun samples were determined by an appropriate HPLC method. A weighed amount of electrospun fibers, is dissolved in a solvent and
35 analyzed by Agilent 1100 HPLC system having a C18 column.

In vitro dissolution Assay

The equipment used for this procedure is a modified USP 4, the major differences being: 1. low volume cell. 2. stirred cell. 3. retaining filters which are adequate at retaining sub micron material. The total run time is 40 minutes. 2.5mg of drug (weigh proportionally more formulated material).

Flow Cell Description: Swinnex filter assemblies obtained from Millipore, having 0.2 micron Cellulose Nitrate membranes. (Millipore, MA) as internal filters. The internal volume of the cell is approximately 2 ml. A Small PTFE stirrer customized to fit the Swinnex assembly (Radleys Lab Equipment Halfpound Spinvane F37136) is used. The dissolution medium at a flow rate of 5ml/min is used. The whole set up is placed at a thermostat of 37°C. The drug concentration is measured by passing the eluent through a UV detector having a flow cell dimension of 10mm. The UV detection is carried out at an appropriate wavelength for the drug.

Determination of extent of drug solubility

The experimentation is designed to evaluate drug dissolution rate. As such it is unlikely with poorly soluble drugs, and with water as the dissolution medium, that 100% of the drug will dissolve in the 40 minute duration of the test. To determine the extent of drug solubility over this period one collects all 200ml of solution that elutes from the dissolution cell. Using a conventional UV spectrophotometer, this solution is compared against a reference solution of 2.5 or 4 mg of active agent dissolved in a suitable medium.

Amorphicity and its stability over time

The amorphous nature of the drug in the formulation and its stability on ageing at 25°C and zero humidity, was determined by XRPD. The instrument is a Bruker D8 AXS Diffractometer. Approximately 30 mg of sample is gently flattened on a silicon sample holder and scanned at from 2-35 degrees two-theta, at 0.02 degrees two-theta per step and a step time of 2.5 seconds. The sample is rotated at 25 rpm to reduce preferred orientation. Generator power is set at 40mA and 40 kV.

The amorphous nature of the drug was also confirmed by MDSC (TA instruments, New Castle, DE). The samples in hermetically sealed aluminium pans were heated from 0 to 200, or to 250°C at 2°C/min at a modulation frequency of $\pm 0.159^\circ\text{C}$ every 30 seconds.

9X

Example 1

Preparation of amorphous 6-Acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans(+)-4-(4-fluorobenzoylamino)-2H-benzo[b]pyran-3-ol hemihydrate (Compound I) by electrospinning.

- 5 Various samples shown in Table 1, were prepared by dissolving the title compound and PVP in ethanol. This solution was electrospun using the set up described in the experimental section above.

Table 1

Ingredients	Sample 1.1	Sample 1.2	Sample 1.3
Compound I	300mg	400mg	2g
PVP	600mg	600mg	3g
Ethanol used	10ml	7ml	40ml
Surfactant (Tween 80)		50mg	none
Yield (g)	400mg	n/a	4g
Drug content determined by HPLC	37.3%	37.1%	33.3%

- 10 **XRPD of the electrospun Compound I, sample 1.2**

XRPDs of the electrospun sample 1.2 after storage at 25°C and zero humidity for several days up to 161 days, show the sample to be amorphous. Figure 1 compares the XRPDs of sample 1.2 stored for 45, 84, 133 and 161 days, along the XRPD of crystalline drug and PVP.

15

Thermal Analysis of samples 1.2 and 1.3

Crystalline Compound I exhibits crystalline melting endotherm at 145°C, whereas the sample 1.2 and sample 1.3 do not have a crystalline melting endotherm, when heated from 0 to 200°C.

20

In vitro dissolution rates

In vitro dissolution rates of samples 1.1, 1.2 and 1.3 were determined using the protocol described in the experimental section. The dissolution medium was a mixture of water and acetonitrile (8:2), and the wavelength used for drug detection 275nm. Two

- 25 different lots of unmilled Compound I were also used for comparison. The data shown

78

in Figure 2, indicates that the electrospun fibers have much higher dissolution rates than the crystalline drug.

The percentage drug dissolved at various time points are collated in the following table.

5 Table 2

Sample	Drug Content	% Drug Dissolved			
		10min	20min	30min	40 min
Compound I	99.5%	17.4	24.3	29.4	33.8
Compound I		12.1	18.2	23.2	27.8
Sample 1.1	37.3	61.1	73.5	82	87.1
Sample 1.2	37.1	52.4	67.7	78.5	84.1
Sample 1.3	33.1	36.7	61.5	73.7	82

Example 2

Preparation of amorphous Talnetant (Compound II) by electrospinning

- 10 Talnetant HCl, (3-Hydroxy-2-phenyl-N-[(1S)-1-phenylpropyl]-4-quinolinecarboxamide monohydrochloride, also referred to as Compound II, is dissolved in a minimum amount of tetrahydrofuran (THF), and then requisite quantity of PVP and ethanol are added to form a clear yellow solution. This solution is electrospun using the set up. The fibers collected are yellowish in color. Different samples prepared are described in
- 15 the following table.

7a

Ingredients	Sample 21	Sample 22	Sample 23	Sample 24	Sample 25	Sample 26	Sample 27	Sample 28	Sample 29
Compound II	400mg	400	400	2g	1g	2g	400mg	600mg	600mg
THF	2ml	2ml	2ml	5ml	2.5ml	5ml	1.4ml	2.1ml	2.1ml
PVP	600mg	550mg	550	3g	none	none	550mg	860mg	860mg
Kolloidon VA64	none	none	none	none	1.5g	3g	none	none	none
Ethanol	10ml	10ml	10ml	50ml	10ml	20ml	10ml	13ml	13ml
Surfactant	none	Tween 80/50 mg	TPGS/ 50mg	none	none	none	Tween 80/50 mg	none	none
Yield	900mg	850mg	860mg	3.8g	2.3g	4.4g	720mg	1065mg	1065mg
Drug content by HPLC	36.7%	36.6%	39.9%	40.7%	40.0%	39.1%	39.2%	41.1%	38.7%

XRPD of the electrospun Compound II, sample 2.1

XRPDs of the electrospun sample 2.1 after storage at 25°C and zero humidity for several days up to 161 days, show the sample to be amorphous. Figure 3 compares the
 5 XRPDs of sample 1.2 stored for 4, 43, and 120 days, along the XRPD of crystalline drug and PVP.

Thermal Analysis of samples 2.1, 2.2, 2.3, and 2.4

Crystalline Compound II exhibits crystalline melting endotherm at 161°C, whereas the
 10 electrospun samples 2.1, 2.2, 2.3 and 2.4 do not have a crystalline melting endotherm, when heated from 0 to 200°C.

MDSC analysis of sample 2.7 and 2.8

Analysis confirmed the drug to be in an amorphous state.

15

In vitro dissolution rates

In vitro dissolution rates of samples 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 and 2.6 were determined using the protocol described in the experimental section. The dissolution medium was 0.1M HCl, and the wavelength used for drug detection 244nm. An unmilled lot of
 20 Compound II was used for comparison. As shown in the Table below, the electrospun formulations have much faster rate of dissolution.

30

Sample	Drug Content	% Drug Dissolved			
		10min	20min	30min	40 min
Compound II	99.5%	3.8	6.3	8.5	10.7
Sample 2.1	36.7	15.7	30.1	43.8	59.1
Sample 2.2	36.6	24.8	42.6	58.8	69.9
Sample 2.3	39.9	19.6	44.9	62.8	75.9
Sample 2.4	40.7	8.5	15.1	21.1	29.8
Sample 2.5	40.	19.8	31.1	41.1	50.1
Sample 2.6	39.1	26.2	40.2	52.0	60.3

Example 3**Preparation of amorphous formulations of various drugs**

Various drugs such as avandia, eprosartan, carvedilol, hydrochloridethiazide, aspirin, naproxen, nifedipine, indomethacin, and ketoprofen were solubilized in appropriate solvents and mixed with PVP dissolved in ethanol to form clear solutions. These solutions were electrospun using the set up described in the experimental section above, and fibers containing the amorphous drug were collected. The following table describes the various formulations used to prepare the electrospun samples.

10

Table 3

Drug	Amount of drug	Solvent	PVP	Ethanol	Yield	Amorphous	
						DSC	XRPD
Rosiglitazone	350mg	THF/8ml	550mg	none	poor	yes	yes
Rosiglitazone	350mg	DCM*/3ml	550mg	9ml	poor	yes	yes
Carvedilol	700mg	NMP**/4ml	1.2g	6 ml	0.3g	yes	yes
Eprosartan	350mg	NMP/ 3ml	600mg	6 ml	0.2g	yes	yes
Hydrochloro-thiazide	400mg	Acetone/3ml	600mg	5 ml	0.7g	yes	yes
Aspirin	800mg	Ethanol/10ml	1.2g	5 ml	1.8g	yes	yes
Naproxen	800mg	Ethanol/10ml	1.2g	5ml	1.8g	yes	yes

31

Nifedipine	800mg	Ethanol/ 10 ml	1.2g	5ml	2g	yes	yes
Indomethacin	800mg	Aceto- nitrile/ 5ml	1.2g	10ml	1.8g	yes	yes

* - DCM- Dichloromethane

** - NMP – N-methyl pyrrolidone

Example 4

5 Electrospinning of 35.52% (w/w) Carvedilol HBr monohydrate composition

400 mg of crystalline material, Carvedilol HBr monohydrate was dissolved in 4.0 mL of tetrahydrofuran (Mallinckrodt) and 3 mL of MilliQ™ water. The drug solution was added to 600mg of POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) in 10 mL of acetonitrile
 10 (EM). The contents were mixed to form a solution. This polymer solution has 1441 μ S/cm of conductivity and 676 Cp of viscosity. This solution was spun using similar conditions as described above in Example 4 above to yield 402mg of nanofibers containing the title compound. The morphology of the drug using MDSC was confirmed as amorphous. Over time, the morphology of the drug will convert to a
 15 crystalline form.

Example 5

Electrospinning of (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-(4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl)propylcarbamate- 39.76% (w/w) composition
 20

400 mg of the free base, crystalline form title compound was dissolved in 2.0 mL of methylene chloride (EM) The drug solution was added to 600mg of Eudragit L100-55 (Rohm) in 2.0 mL of ethanol (AAPER). This solution was spun using similar
 25 conditions as described above in Example 2, above to yield 340mg of nanofibers containing the compound. The morphology of the drug using MDSC was confirmed as amorphous.

32

Example 6

Electrospinning of 37.58% (w/w) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylcarbamate composition

5

500 mg of the title compound (crystalline form, free base) was dissolved in 2.5 mL of methylene chloride (EM). The drug solution was added to 700mg of POL YOX WSR 1105 (Union Carbide) in 15 mL of acetonitrile (EM). 50mg of Tween 80 (J.T.Baker) was added and polymer solution was clear. This solution was electrospun using similar conditions as described above in Example 2, above, to yield 774mg of nanofibers containing the title compound. The morphology of the drug using MDSC and X-Ray diffraction was confirmed as crystalline.

10

Repeat synthesis of the fibers using the conditions set forth in this example yielded a drug load of 39.12% w/w, and 38.06%, respectively and the morphology determination by MDSC, and XRD as crystalline.

15

Example 7

Electrospinning of 30.22% (w/w) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylcarbamate composition

20

400 mg of the title compound (76.46%, tosylate salt) as an amorphous form, was dissolved in 3.0 mL of methylene chloride (EM). The drug solution was added to 600mg of Budragit L100-55 (Rohm) in 3.0 mL of ethanol (AAPER). 10mg of Tween 80 (J.T.Baker) was added to the solution. This solution was electrospun using similar conditions as described above in Example 2, above, to yield 224mg of nanofibers containing the compound. The morphology of the drug in the spun fiber using MDSC and X-Ray diffraction was confirmed as amorphous.

25

30

A repeat of this experiment yielded a drug content of 29.66% w/w and confirmed morphology using MDSC and X-Ray diffraction as amorphous.

23

Example 8**Electrospinning of 29.66% (w/w) (-)-(S)-N-[α -Ethylbenzyl]-3-hydroxy-2-phenyl quinoline-4-carboxamide HCl composition**

- 5 600 mg of the title compound was dissolved in 2.1 mL of tetrahydrofuran (Aldrich). The drug solution was added to 1030mg of POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) in 26 mL of acetonitrile (EM) together with 80mg of Tween 80 (J.T.Baker). The contents were mixed to form a solution, then the polymer solution was sonicated for fifteen minutes. The solution was electrospun using similar conditions as described above in
- 10 Example 2, above to yield 636mg of nanofibers containing the title compound. The morphology of the drug using MDSC and X-ray Diffraction was confirmed as crystalline.

Example 9

- 15 **Electrospinning of 29.86% (w/w) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylcarbamate (Tosylate) composition**

- 400 mg of the title compound as the amorphous form, tosylate salt (strength 78.74%)
- 20 was dissolved in 2.0 mL of methylene chloride (EM). The drug solution was added to 600mg of POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) in 23 mL of acetonitrile (EM) together with 60mg of Tween 80 (J.T.Baker). The contents were mixed to form a solution. The solution was electrospun using similar conditions as described above in Example 2 above, to yield 339mg of nanofibers containing the compound. The
- 25 morphology of the drug using MDSC and X-Ray diffraction was confirmed as amorphous.

Example 10

- 30 **Electrospinning of 29.08% (w/w) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylcarbamate composition**

- 800 mg of the title compound (crystalline form) was completely dissolved in 5.0 mL of methylene chloride (EM). 1300mg of polycaprolactone(hereinafter "PCL") and 400mg
- 35 of POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) were added into drug solution together with 1mL of acetonitrile (EM). The contents were mixed to form a solution. The solution was electrospun using similar conditions as described above in Example 2, above.

34

757mg of nanofibers containing the compound were collected. The morphology of the drug substance as determined by MDSC was crystalline.

Example 11

- 5 **Electrospinning of 48.46% (w/w) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylcarbamate composition**

- 10 800 mg of the title compound (crystalline form) was completely dissolved in 5.0 mL of methylene chloride (EM). 800mg of PCL was added into drug solution together with additional 3.0mL of methylene chloride (EM). The contents were mixed to form a solution. The solution was electrospun using similar conditions as described above in Example 2, above. 482mg of nanofibers containing the compound were collected from the drum. The morphology of the drug substance as determined by MDSC was
- 15 crystalline.

Example 12

- 20 **Electrospinning of 39.14% (w/w) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylcarbamate (Tosylate) composition**

- 25 1000 mg of the title compound (amorphous form) was completely dissolved in 3.0 mL of methylene chloride (EM). The drug solution was added into 500mg of PCL and 500mg of POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) in 13 mL of acetonitrile (EM). The resultant solution was electrospun using conditions similar to Example 2 above, but using a feed pressure of 1psi. 1.5524g of fibers were collected and removed from the drum. The morphology of the drug substance as determined by MDSC was amorphous.

Example 13

- 30 **Electrospinning of 38.35% (w/w) (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylcarbamate composition**
- 35 3.0 g of the free base, crystalline form title compound was dissolved in 15.0 mL of methylene chloride (EM). The drug solution was added to 4.5 g of Eudragit L100-55 (Rohm) in 22.0 mL of ethanol (AAPER). After that 98mg of Tween 80 (J.T.Baker) was added into the polymer solution. This solution was spun using similar conditions

33

as described above in Example 2, above to yield 5.2 g of nanofibers containing the compound. The morphology of the drug substance as determined by MDSC was amorphous.

5 **Example 14**

Electrospinning of ~40% (w/w) 3-methyl-N-[(1S)-3-methyl-1-(((4S,7R)-7-methyl-3-oxo-1-(2-pyridinylsulfonyl)hexahydro-1H-azepin-4-yl)amino)carbonyl]butyl]furo[3,2-b]pyridine-2-carboxamide composition

- 10 400 mg of the title compound, as an amorphous material was dissolved in 1.8 mL of tetrahydrofuran (Aldrich). The drug solution was added to 600mg of POLY OX WSR 1105 (Union Carbide) in 16 mL of acetonitrile (EM). This solution was electrospun using similar conditions as described above in Example 2, to yield 85 mg of nanofibers containing the title compound. The morphology of the drug substance as determined
15 by MDSC was amorphous.

- 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
20 though fully set forth.

- The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is
25 believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way. The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows.

30

36

What is Claimed Is:

1. A pharmaceutical composition comprising an electrospun fiber of a pharmaceutically acceptable polymeric carrier homogeneously integrated with a stable amorphous form of a pharmaceutically acceptable active agent.
2. The composition according to Claim 1 wherein the polymeric carrier is an amorphous polymer.
3. The composition according to Claim 1 or 2 wherein the active agent is nanoparticle in size.
4. The composition according to Claim 1 or 2 wherein the active agent is water soluble.
5. The composition according to Claim 1 or 2 wherein the active agent is water insoluble.
6. The composition according to Claim 1 wherein the active agent is sparingly water soluble.
7. The composition according to Claim 1 or 2 wherein the polymeric carrier is water soluble.
8. The composition according to Claim 1 or 2 wherein the polymeric carrier is water insoluble.
9. The composition according to Claim 1 wherein the composition further comprises a surfactant which is a block copolymer of ethylene oxide and propylene oxide, lecithin, sodium dioctyl sulfosuccinate, sodium lauryl sulfate, Tween 20, 60 & 80, Span TM, ArlacelTM, Triton X-200, polyethylene glycol, glyceryl monostearate, d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, sucrose fatty acid ester, such as sucrose stearate, sucrose oleate, sucrose palmitate, sucrose laurate, sucrose acetate butyrate, or mixtures thereof.
10. The composition according to Claim 9 wherein the surfactant is present in an amount of 0 to about 15% w/w.

37

11. The composition according to Claim 1 or 9 wherein the composition further comprises an absorption enhancer.
- 5 12. The composition according to Claim 1 which provides a taste masking effect of the active agent.
- 10 13. The composition according to Claim 1 wherein the polymeric carrier is polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinyl pyrrolidone, hyaluronic acid, alginates, carragenen, cellulose derivatives such as carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, ethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, noncrystalline cellulose, starch and its derivatives such as hydroxyethyl starch, sodium starch glycolate, chitosan and its derivatives, albumen, 15 gelatin, collagen, polyacrylates and its derivatives such as the Eudragit family of polymers available from Rohm Pharma, poly(alpha-hydroxy acids), poly(alpha-aminoacids) and its copolymers, poly(orthoesters), polyphosphazenes, or poly(phosphoesters).
- 20 14. The composition according to Claim 13 wherein the polymeric carrier is polyvinyl pyrrolidone or polyvinylpyrrolidone-co-polyvinylacetate.
- 15 15. The composition according to Claim 13 wherein the polymeric carrier is Eudragit L100-55, L30 D55, L100, S 100, E 100, EPO, RL 30D, RL PO, RL 100, RS 25 30D, RS PO, RS 100, NE 30, or NE 40, or a mixture thereof.
- 30 16. The composition according to Claim 1 wherein said drug substance is an analgesic, anti-inflammatory agent, anthelmintic, anti-arrhythmic agent, an antibiotic, anticoagulant, antidepressant, antidiabetic agent, antiepileptic, antihistamine, antihypertensive agent, antimuscarinic agent, antimycobacterial agent, antineoplastic agent, immunosuppressant, antithyroid agent, antiviral agent, anxiolytic sedative, astringent, beta-adrenoceptor blocking agent, contrast media, corticosteroid, cough suppressant, diuretic, dopaminergic, homeostatic, immunological agent, lipid regulating agent, muscle relaxant, parasympathomimetic, parathyroid, calcitonin, prostaglandin, 35 radio-pharmaceutical, sex hormone, steroid, anti-allergic agent, antihistaminic, stimulant, sympathomimetic, thyroid agent, vasodilator, PDE IV inhibitor, or a mixture thereof.

17. The composition according to Claim 1 wherein the drug substance is aspirin, (S)-3-Hydroxy-2-phenyl-N-(1-phenylpropyl)-4-quinolinecarboxamide; 6-Acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans(+)-4-(4-fluorobenzoylamino)-2H-benzo[b]pyran-3-ol
5 hemihydrate, Rosiglitazone, Carvedilol, Eposartan, hydrochlorthiazide, nifedipine, ketoprofen, indomethacin, (3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl (1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ylsulfonyl)(isobutyl)amino]-2-hydroxy-1-{4-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methoxy]benzyl}propylcarbamate, or a pharmaceutically acceptable salt thereof of any of these agents.
- 10 18. The composition according to Claim 1 in which active agent is present in an amount of about 1 to about 50% w/w.
- 15 19. The composition according to Claim 1 which is intended for oral administration.
20. The composition according to Claim 1 in which the active agent demonstrates improved bioavailability and/or improved stability, or has a modified or delayed absorption profile as compared to an immediate release dosage form.
- 20 21. The composition according to Claim 1 in which the electrospun fiber is encapsulated or compressed into a tablet or capsule.
22. The composition according to Claim 1 in which the electrospun fiber is further ground in size.
- 25 23. The composition according to Claim 1 which results in a rapid dissolution of the fiber.
24. The composition according to Claim 1 which results in controlled release, sustained release, or pulsatile release of the active agent.
- 30 25. The composition according to Claim 1 which results in immediate release of the active agent.
- 35 26. Use of a composition according to Claim 1 for inhalation therapy.

39

27. Use of a composition according to Claim 1 for dispersion in an aqueous solution.
28. A process for making a stable formulation of an amorphous form of a pharmaceutically active agent comprising
- 5 a) making a solution of the active agent, and a pharmaceutically acceptable polymeric carrier with a pharmaceutically acceptable solvent; and
- b) electrospinning the solution of step (a) into an electrospun fiber.
29. The process according to Claim 28 wherein the solvent is water miscible.
30. The process according to Claim 28 wherein the solvent is water immiscible.
31. The process according to Claim 28 wherein the solution is mixture of one or
- 15 more solvents.
32. The process according to Claim 29 wherein the solvent is a mixture of water and a water miscible solvent.
33. The process according to Claim 28 wherein the solvent is ethanol, or a mixture of ethanol and methylene chloride or tetrahydrofuran.
34. The process according to Claim 28 wherein the polymeric carrier is polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinyl pyrrolidone, hyaluronic acid, alginates,
- 25 carragenen, cellulose derivatives such as carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, ethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, noncrystalline cellulose, starch and its derivatives such as hydroxyethyl starch, sodium starch glycolate, chitosan and its derivatives, albumen,
- 30 gelatin, collagen, polyacrylates and its derivatives such as the Eudragit family of polymers available from Rohm Pharma, poly(alpha-hydroxy acids) and its copolymers such poly(caprolactone), poly(alpha-aminoacids) and its copolymers, poly(orthoesters), polyphosphazenes, or poly(phosphoesters).
35. The process according to Claim 34 wherein the polymeric carrier is polyvinyl pyrrolidone, or polyvinylpyrrolidone-co-polyvinylacetate.
- 35

MD

36. The composition according to claim 34 wherein the polymeric carrier is Eudragit L100-55, L30 D55, L100, S 100, E 100, EPO, RL 30D, RL PO, RL 100, RS 30D, RS PO, RS 100, NE 30, or NE 40, or a mixture thereof.

5 37. The process according to Claim 28 wherein the active agent is an analgesic, anti-inflammatory agent, anthelmintic, anti-arrhythmic agent, an antibiotic, anticoagulant, antidepressant, antidiabetic agent, antiepileptic, antihistamine, antihypertensive agent, antimuscarinic agent, antimycobacterial agent, antineoplastic agent, immunosuppressant, antithyroid agent, antiviral agent, anxiolytic sedative,
10 astringent, beta-adrenoceptor blocking agent, contrast media, corticosteroid, cough suppressant, diuretic, dopaminergic, homeostatic, immunological agent, lipid regulating agent, muscle relaxant, parasympathomimetic, parathyroid, calcitonin, prostaglandin, radio-pharmaceutical, sex hormone, steroid, anti-allergic agent, antihistaminic, stimulant, sympathomimetic, thyroid agent, vasodilator, PDE IV inhibitor, or a mixture
15 thereof.

38. The composition according to Claim 28 wherein the active agent is aspirin, (S)-3-Hydroxy-2-phenyl-N-(1-phenylpropyl)-4-quinolinecarboxamide, or 6-Acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans(+)-4-(4-fluorobenzoylamino)-2H-benzo[b]pyran-3-ol
20 hemihydrate, Rosiglitazone, Carvedilol, Eprosartan, hydrochlorthiazide, nifedipine, ketoprofen, or indomethacin.

39. The product produced by the process according to Claim 28.

25 40. A process for making a stable formulation of an amorphous form of a pharmaceutically active agent comprising
a) melting the active agent and a pharmaceutically acceptable polymeric carrier to form a melt; and
b) electrospinning the melt of step (a) into an electrospun fiber.

30 41. The process according to Claim 40 wherein the polymeric carrier is polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinyl pyrrolidone, hyaluronic acid, alginates, carragenen, cellulose derivatives such as carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, ethylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose,
35 hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, noncrystalline cellulose, starch and its derivatives such as hydroxyethyl starch, sodium starch glycolate, chitosan and its derivatives, albumen,

11

gelatin, collagen, polyacrylates and its derivatives such as the Eudragit family of polymers available from Rohm Pharma, poly(alpha-aminoacids) and its copolymers, poly(orthoesters), polyphosphazenes, or poly(phosphoesters).

- 5 42. The process according to Claim 41 wherein the polymeric carrier is polyvinyl pyrrolidone, or polyvinylpyrrolidone-co-polyvinylacetate.
43. The composition according to Claim 41 wherein the polymeric carrier is
10 wherein the polymeric carrier is Eudragit L100-55, L30 D55, L100, S 100, E 100, EPO, RL 30D, RL PO, RL 100, RS 30D, RS PO, RS 100, NE 30, or NE 40, or a mixture thereof.
- 15 44. The process according to Claim 41 wherein the active agent is an analgesic, anti-inflammatory agent, anthelmintic, anti-arrhythmic agent, an antibiotic, anticoagulant, antidepressant, antidiabetic agent, antiepileptic, antihistamine, antihypertensive agent, antimuscarinic agent, antimycobacterial agent, antineoplastic agent, immunosuppressant, antithyroid agent, antiviral agent, anxiolytic sedative, astringent, beta-adrenoceptor blocking agent, contrast media, corticosteroid, cough suppressant, diuretic, dopaminergic, homeostatic, immunological agent, lipid regulating
20 agent, muscle relaxant, parasympathomimetic, parathyroid, calcitonin, prostaglandin, radio-pharmaceutical, sex hormone, steroid, anti-allergic agent, antihistaminic, stimulant, sympathomimetic, thyroid agent, vasodilator, PDE IV inhibitor, or a mixture thereof.
- 25 45. The composition according to Claim 41 wherein the active agent is, aspirin, (S)-3-Hydroxy-2-phenyl-N-(1-phenylpropyl)-4-quinolinecarboxamide, or 6-Acetyl-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-trans(+)-4-(4-fluorobenzoylamino)-2H-benzo[b]pyran-3-ol hemihydrate, Rosiglitazone, Carvedilol, Eposartan, hydrochlorthiazide, nifedipine, ketoprofen or indomethacin.
- 30 46. The product produced by the process according to Claim 41.

1/4

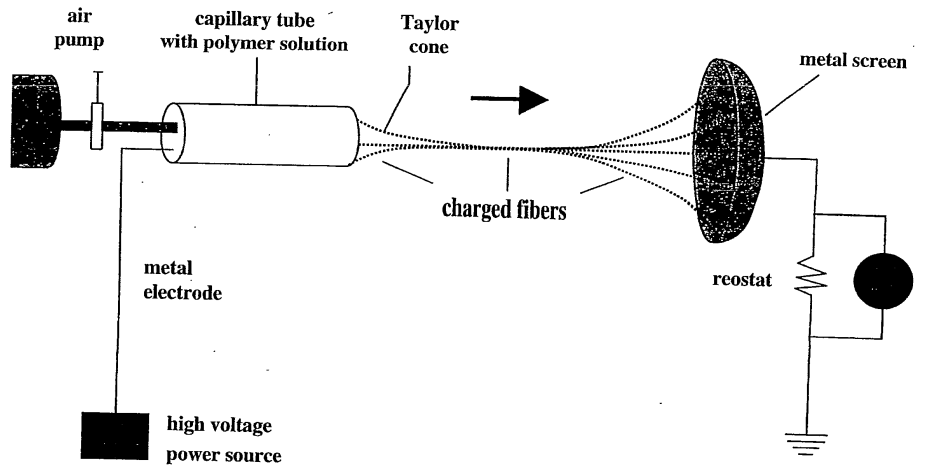


Figure 1

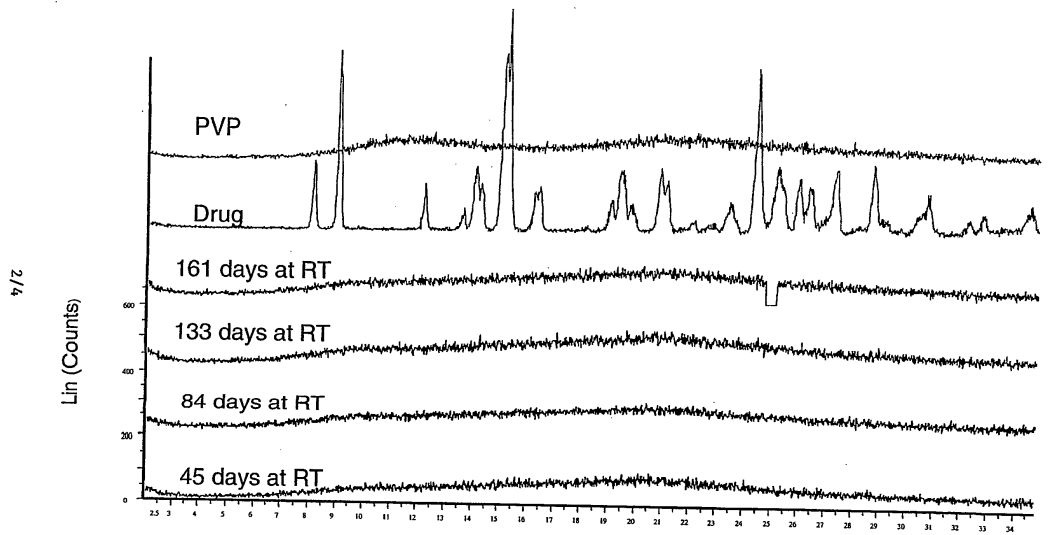


Figure 2

[Handwritten signature]

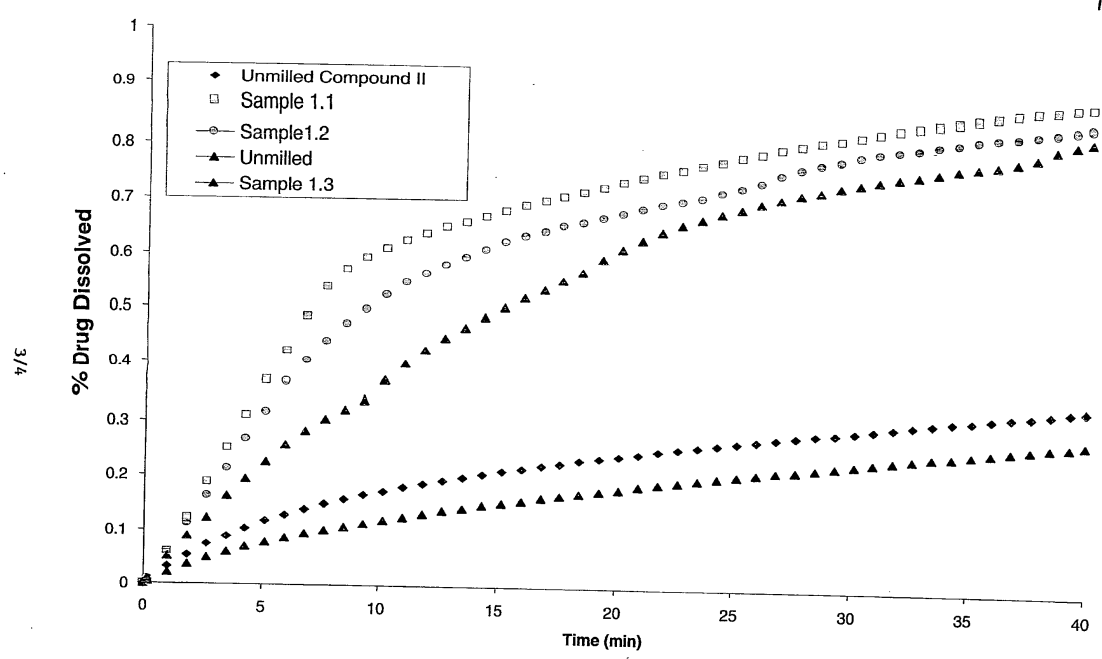


Figure 3

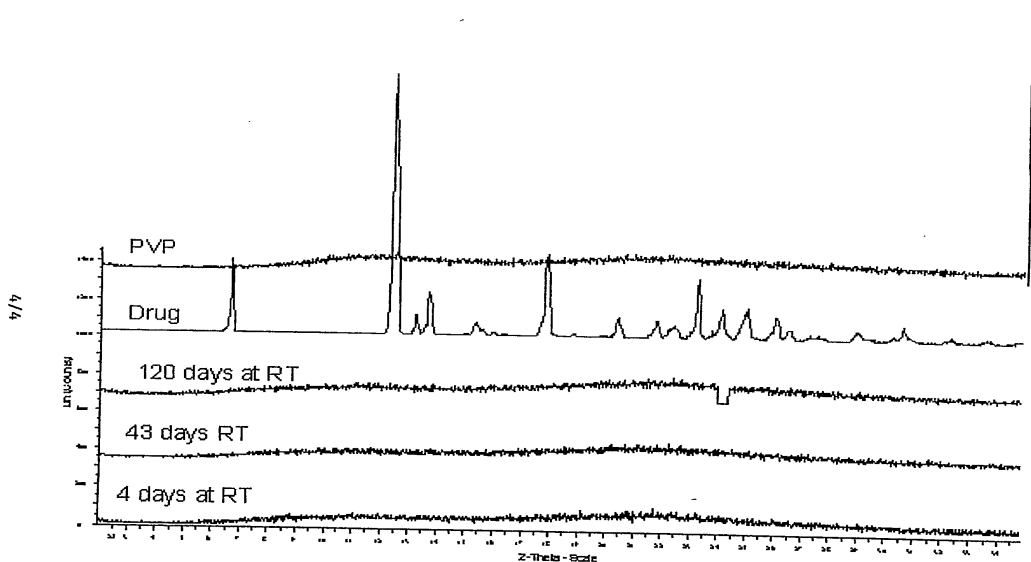


Figure 4

[Handwritten signature]

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS AMORFAS HILADAS ELECTRÓNICAMENTE

Campo de la invención

La presente invención está relacionada con la estabilización de dispersiones sólidas de fármacos amorfos en nanofibras poliméricas, método de preparación de las mismas y composiciones farmacéuticas que contienen estas nanofibras.

Antecedentes de la invención

Con el advenimiento de la química combinatoria y el tamizado de alto rendimiento, la gran mayoría de los posibles fármacos seleccionados para su desarrollo son altamente hidrófobos y presentan una pobre o insignificante solubilidad en agua. Con el objetivo de mejorar la absorción oral de dichos fármacos pobremente solubles en agua, se están estudiando exhaustivamente en la industria farmacéutica varias estrategias de formulación, tales como formación de sal, complejación, reducción del tamaño de partículas, profármaco, micelización y dispersiones sólidas.

Aunque las dispersiones sólidas se conocen hace ya cuatro décadas, el interés en esta tecnología parece renovarse, tal como se describe en Serajudin et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, 88 (10), 1058 y en Habib et al., Pharmaceutical Solid Dispersion Technology, (Technomic, Lancaster, PA, 2001). Las dispersiones sólidas pueden definirse como la dispersión de uno o más ingredientes activos en un portador inerte o matriz en estado sólido preparado por el método de fusión, método de disolvente o método de fusión-disolvente. Las dispersiones sólidas se clasifican en seis grandes categorías: (1) mezclas eutécticas simples, (2) soluciones sólidas, (3) soluciones vítreas de suspensiones, (4) precipitación amorfa de un fármaco en un portador cristalino, (5) precipitación amorfa de un fármaco en un portador amorfo y (6) cualquier combinación de estos grupos.

Los métodos de fusión y de disolvente son dos métodos utilizados actualmente para formar dispersiones sólidas. En el método de fusión, se fusionan el fármaco y el portador por encima del punto de fusión (ablandamiento) del componente de fusión más alta (ablandamiento), o en algunos casos por encima del punto de fusión del componente de fusión más baja siempre que el otro componente no fusionado posea buena solubilidad en el primero. La mezcla fusionada se aplaca rápidamente y se pulveriza para producir polvos de consistencia fluida para el llenado de cápsulas o para formar comprimidos. El proceso de fusión requiere que tanto el fármaco como el excipiente sean térmicamente estables a la temperatura del proceso.

En el método de disolvente, el fármaco y el portador se disuelven en uno o más disolventes orgánicos miscibles para formar una solución. La remoción de lo(s)

UP

disolvente(s) orgánico(s) se alcanza mediante cualquiera de los métodos tales como evaporación del disolvente, precipitación mediante un no-disolvente, liofilización, secado por pulverización y congelamiento por pulverización o una combinación de los mismos. Algunas de las desventajas del método de disolvente son: la utilización de
5 grandes volúmenes de disolventes orgánicos, la presencia de disolventes orgánicos residuales en la formulación final, la recolección, reciclamiento y/o desecho de disolventes orgánicos.

Las dispersiones sólidas de fármacos pobremente solubles preparadas mediante los métodos de fusión y de disolvente suelen presentar tasas de disolución
10 mayores que el fármaco cristalino comparativo. Sin embargo, la tasa de disolución del fármaco podrá afectarse por la disolución del portador, normalmente un polímero de alto peso molecular. Por lo tanto, las dispersiones sólidas normalmente se preparan a partir de polímeros de peso molecular bajo o moderado.

Aún persiste la necesidad de desarrollar un procedimiento mediante el cual
15 puedan elaborarse dispersiones sólidas a partir de fármacos que posean una morfología amorfa, que permanezcan estables y que puedan utilizar polímeros moleculares más altos que coadyuvan en las tasas de disolución de estos fármacos.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el hilado electrónico (técnica de "electrospinning") de
20 composiciones viscosas de fármaco/polímero ya sea en solución o en forma fusionada para producir nanofibras.

La Figura 2 muestra la difracción de polvo de rayos X (XRPD) de fibras de hemihidrato de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans(+)-4-(4-fluorobenzoilamino)-2H-benzo[b]piran-3-ol hiladas electrónicamente durante su almacenamiento hasta 181
25 días a 25°C. La comparación de la XRPD del compuesto cristalino, también ilustrada en la figura, confirma la naturaleza amorfa de la fibra hilada electrónicamente.

La Figura 3 muestra los perfiles de disolución in vitro mejorados de fibras de hemihidrato de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans(+)-4-(4-fluorobenzoilamino)-2H-benzo[b]piran-3-ol amorfas hiladas electrónicamente en comparación con las
30 cristallinas.

La Figura 4 muestra las XRPD de fibras de carboxamida de 3-hidroxi-2-fenil-N-[1-fenilpropil]-4-quinolina (Talnetant) hiladas electrónicamente durante su almacenamiento hasta 120 días a 25°C. A efectos comparativos, se incluyen en la figura la XRPD del fármaco cristalino y PVP. Los difractogramas de rayos X muestran

US

un halo, sin ningún pico acentuado, lo que confirma la naturaleza amorfa de la muestra hilada electrónicamente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención apunta al descubrimiento de que la técnica de hilado electrónico (o "electrospinning"), es decir, el proceso para la obtención de nanofibras de polímero a partir de una solución o de la fusión bajo fuerzas eléctricas, puede utilizarse para preparar dispersiones sólidas estables de una forma amorfa de un fármaco en una nanofibra de polímero.

Los sólidos amorfos son materiales en desorden que no presentan orden de largo alcance como los materiales cristalinos. Los materiales amorfos exhiben desorden, tanto desde el punto de vista de la composición como de la estructura. Existe una diferencia significativa entre el desorden en la composición y el desorden en la estructura. En el desorden de la composición, los átomos se encuentran en disposición ordenada, al igual que en los materiales cristalinos. El espacio entre los átomos es equidistante, pero solamente el tipo de átomo se coloca en forma aleatoria. En el desorden estructural, todas las distancias de enlace tienen longitudes aleatorias y ángulos aleatorios. Por lo tanto, no existe un orden de largo rango (long-range order) y, consecuentemente, tampoco patrones de difracción de rayos X definidos. El sólido amorfo es un vidrio en el cual átomos y moléculas mantienen un ordenamiento totalmente no uniforme. Los sólidos amorfos no presentan caras y no se pueden identificar como hábitos o polimorfos. Dado que las propiedades de los sólidos amorfos son independientes desde el punto de vista de la dirección, estos sólidos reciben el nombre de isotópicos. Los sólidos amorfos se caracterizan por tener una temperatura de transición vítrea única, es decir, la temperatura en la cual pasan de ser un vidrio a ser una goma.

Debido a la ausencia de orden de largo rango, los materiales amorfos se encuentran en un equilibrio inestable (estado de excitación), lo cual resulta en una inestabilidad física, así como también química. La inestabilidad física se manifiesta en una solubilidad acuosa intrínseca mayor en comparación con el fármaco cristalino. La mayor solubilidad del fármaco amorfo conduce a una mayor tasa de disolución y a una mejor biodisponibilidad oral.

La industria farmacéutica utiliza el estado amorfo de un fármaco pobremente soluble para mejorar su solubilidad acuosa y su biodisponibilidad oral. Sin embargo, como se señaló anteriormente, el estado amorfo presenta una inestabilidad indeseable tanto física como química. Esto puede solucionarse mezclando el fármaco amorfo con

polímeros apropiados para estabilizar el estado amorfo y así alcanzar la vida útil del fármaco deseada. Se ha descrito [Zografi et al., Pharm. Res. 1999, 16, 1722-1728] que la combinación polímero-fármaco debería presentar alguna interacción específica para la estabilización del fármaco amorfo.

5 Se espera que las fibras hiladas electrónicamente de la presente invención tengan diámetros en el orden de los nanómetros y, por lo tanto, que proporcionen una gran área de superficie. Esta área de superficie extremadamente alta puede aumentar drásticamente la tasa de disolución del portador polimérico de alto peso molecular, así como el fármaco presente en el mismo.

10 Una forma de dosificación adecuada, tal como una forma parenteral u oral, incluida la administración pulmonar, puede diseñarse mediante la razonable inclusión de portadores poliméricos en términos de sus propiedades físico-químicas, así como también de sus estados de regulación. También pueden incluirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad o la desaglomeración de las
15 nanopartículas del fármaco amorfo. Los excipientes farmacéuticos también pueden presentar otros atributos, tales como el ser potenciadores de la absorción.

Las formas de dosificación farmacéutica hiladas electrónicamente pueden diseñarse de forma tal de proporcionar cualquier número de perfiles de tasa de disolución, tal como una disolución rápida, intermedia o retardada, o un perfil de
20 disolución modificada, tal como una característica de liberación sostenida y/o por pulsos.

El enmascaramiento del sabor del agente activo también puede alcanzarse mediante la utilización de polímeros que presentan grupos funcionales capaces de promover interacciones específicas con el resto del fármaco. Las formas de
25 dosificación hiladas electrónicamente pueden presentarse en formatos de dosificación convencionales, tales como comprimidos, cápsulas, sachets o películas. Estas formas de dosificación convencionales pueden encontrarse en forma de sistemas de liberación inmediata, retardada y modificada, los cuales pueden diseñarse mediante una adecuada elección de la combinación del portador polimérico con el agente
30 activo/fármaco, utilizando técnicas bien conocidas y descritas en la técnica.

En una realización, la presente invención proporciona partículas de fármaco en su forma amorfa inmersas homogéneamente en nanofibras poliméricas de forma tal que el fármaco se encuentra rápidamente biodisponible, independientemente de la vía de administración.

En otra realización, la presente invención proporciona partículas de fármaco con tamaño de nanopartículas que poseen morfología amorfa inmersas homogéneamente en nanofibras poliméricas.

El compuesto de partida, según se utiliza en la presente, puede encontrarse, desde el punto de vista morfológico, en estado cristalino o en estado amorfo. Como se puede apreciar, la presente invención proporciona un nuevo vehículo que proporciona un medio para permitir que una forma cristalina de un fármaco se estabilice en su forma amorfa o para tomar una forma amorfa de un fármaco y retener su morfología en un entorno controlado, es decir, las fibras hiladas. Esto puede utilizarse como se ha descrito, como un medio para aumentar el área de superficie (tamaño de nanopartícula, etc.) y para mejorar sus características de tasa de disolución.

El hilado electrónico, comúnmente conocido como hilado electrostático, es un proceso para la producción de fibras con diámetros en el orden de los 100 nm. El proceso consiste en aplicar un alto voltaje a una solución o fusión de polímero para producir un chorro de polímero. A medida que viaja en el aire, el chorro es estirado bajo una fuerza electrostática repulsiva para producir nanofibras. Este proceso ha sido descrito en la bibliografía desde el año 1930. Se han hilado electrónicamente distintos polímeros, tanto sintéticos como naturales, con óptimas características en condiciones apropiadas para producir nanofibras (ver Reneker et al., Nanotechnology, 1996, 7, 216). Se han sugerido distintas aplicaciones para estas nanofibras hiladas electrónicamente, tales como filtros de aire, compuestos moleculares, injertos vasculares y vendas para heridas.

La Patente de los Estados Unidos No. 4.043.331 apunta a la utilización como venda para heridas, mientras que la Patente de los Estados Unidos No. 4.044.404 y la Patente de los Estados Unidos No. 4.878.908 proponen la creación de un recubrimiento compatible con la sangre para un dispositivo protésico. Ninguno de los polímeros insolubles en agua descritos es farmacéuticamente aceptable para su utilización en la presente. Sin embargo, se cree que los polímeros solubles en agua descritos son farmacéuticamente aceptables. Ninguna de las preparaciones en estas patentes describe un ejemplo aplicado de una fibra hilada electrónicamente con un agente activo. Las patentes reivindican el uso de enzimas, fármacos y/o carbono activo en la superficie de las nanofibras, preparados mediante la inmovilización de los restos activos de forma tal que actúen en el sitio de aplicación y "no se filtren a través del cuerpo".

Los documentos EP 542514, US 5.311.884 y US 5.522.879 se relacionan con el uso de fibras hiladas para un dispositivo biomédico piezoeléctrico. Las propiedades piezoeléctricas de polímeros fluorados, tales como aquellos derivados de un copolímero de fluoruro de vinilideno y tetrafluoroetileno, no son consideradas como farmacéuticamente aceptables para su uso en la presente.

La Patente de los Estados Unidos No. 5.024.871 utiliza fibras porosas hiladas electrónicamente como material para injerto vascular, el cual se llena con un fármaco con el fin de alcanzar una administración directa del fármaco en el sitio de sutura. El material poroso del injerto se impregna (sin hilar electrónicamente) con el fármaco y se agrega un polímero biodegradable para modular la liberación del fármaco. Los injertos vasculares también se fabrican con polímeros que no son farmacéuticamente aceptables, tales como el politerafluoretileno o mezclas del mismo.

Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.376.116, 5.575.818, 5.632.772, 5.639.278 y 5.724.004 describen una forma u otra de un dispositivo protésico que tiene un recubrimiento o forro compuesto de un polímero hilado electrónicamente que no es farmacéuticamente aceptable. La capa exterior hilada electrónicamente se trata posteriormente con un fármaco, tal como se describe en la patente 5.376.116 (para prótesis de mama). Las otras patentes describen la misma tecnología y los mismos polímeros pero utilizan la técnica para otras aplicaciones, tales como injertos endoluminales o endoprótesis vasculares.

En consecuencia, la presente invención es la primera en producir una composición hilada electrónicamente de un polímero farmacéuticamente aceptable en la cual uno o más agentes activos o fármacos farmacéuticamente aceptables se estabilizan en su forma amorfa. La naturaleza homogénea de este proceso produce una cantidad de fibras que permite que las nanopartículas de los fármacos se dispersen. El tamaño de la partícula y la calidad de la dispersión brindan una gran área de superficie del fármaco. Uno de los usos del área de superficie aumentada del fármaco es una mejoría en la biodisponibilidad en el caso de un fármaco pobremente soluble en agua. Otros usos podrían aplicarse a interacciones fármaco-fármaco o enzimáticas.

Otro uso de la presente invención es retardar la liberación de fármacos en el tracto gastrointestinal mediante la utilización de polímeros sensibles al pH, tales como el grupo de polímeros Eudragit de Rohm, en particular el polímero Eudragit L100-55.

Por lo tanto, la presente invención apunta al uso en cualquier forma de una combinación de fármaco/polímero hilado electrónicamente, en la que el fármaco se

52

estabiliza en la forma amorfa; y otra en la que la combinación fármaco/polímero resultante proporciona una biodisponibilidad mejorada del fármaco pobremente soluble en agua, o a la modificación del perfil de absorción del (los) fármaco(s). La modificación de la tasa de liberación del compuesto activo cuando se incorpora a las
5 fibras poliméricas puede aumentarse o disminuirse. La biodisponibilidad resultante del agente activo también puede aumentarse o disminuirse con respecto a la forma de dosificación de liberación inmediata.

Si bien la aplicación de este proceso puede ser útil para la incorporación de un fármaco farmacéuticamente aceptable para la administración tópica, es posible que
10 una vía de administración preferida sea la oral, intravenosa, muscular o por inhalación.

Un agente farmacéuticamente aceptable, agente activo o fármaco, según se definen en la presente, cumple con la definición establecida por la Guía de las Buenas Prácticas de Manufactura de la Unión Europea: toda sustancia o mezcla de sustancias que han de utilizarse en la fabricación de un producto farmacéutico y que, cuando se
15 utilice en la producción de un fármaco, se vuelva un ingrediente activo del producto farmacéutico. Se pretende que dichas sustancias proporcionen actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o afecten la estructura y el funcionamiento del organismo. Preferiblemente, se utilizan en un mamífero, más preferiblemente un ser
20 humano. La actividad farmacológica puede ser profiláctica o para el tratamiento de un estado de enfermedad. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden opcionalmente comprender uno o más agentes activos o ingredientes farmacéuticamente aceptables distribuidos en las mismas.

Según se utilizan en la presente, los términos "agente", "agente activo", "resto de fármaco" o "fármaco" se utilizan indistintamente.
25

La solubilidad en agua del agente activo se encuentra definida por la Farmacopea de los Estados Unidos. Por lo tanto, los agentes activos que cumplen con los criterios de muy soluble, libremente soluble, soluble y escasamente soluble se definen allí y se encuentran comprendidos por esta invención. Se cree que la
30 composición polimérica hilada electrónicamente, que beneficia en mayor medida a dichos fármacos, son aquellas que son insolubles o escasamente insolubles. Sin embargo, dado que la composición polimérica hilada electrónicamente produce o estabiliza una forma amorfa del fármaco, es posible que la solubilidad del fármaco no sea tan importante como lo sería si se encontrara en estado cristalino.

53

- Las fibras de esta invención contendrán portadores poliméricos de alto peso molecular. Estos polímeros, en virtud de su alto peso molecular, forman soluciones viscosas que pueden producir nanofibras cuando se someten a un potencial electrostático. Las nanofibras electrostáticamente hiladas pueden tener un diámetro muy pequeño. El diámetro puede llegar a ser de 0,1 nanómetro, más típicamente menor que 1 micra. Esto proporciona una gran área de superficie con respecto a la relación de masa. La fibra puede presentar cualquier longitud y puede incluir partículas que sean distintas de la forma cilíndrica hilada más convencional, tal como las que tienen forma de gota o las que son planas.
- Los portadores poliméricos adecuados se seleccionan preferiblemente de excipientes farmacéuticos conocidos. Las características físico-químicas de estos polímeros dictan el diseño de la forma de dosificación, tales como una rápida disolución, una liberación inmediata, retardada o modificada, tal como una liberación sostenida, por pulsos, etc.
- La tasa de administración del agente activo puede controlarse variando la elección del polímero utilizado en las fibras, la concentración del polímero utilizado en la fibra, el diámetro de la fibra polimérica y/o la cantidad de agente activo cargado en la fibra.
- Las sustancias farmacológicas adecuadas pueden seleccionarse de distintas clases de fármacos conocidos, entre los que se incluyen, por ejemplo, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluidas las penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos o anticonvulsivos (también conocidos como neuroprotectores), antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolepticos), astringentes, agentes bloqueadores beta-adrenoreceptores, productos y sustitutos sanguíneos, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteroides, supresores de la tos (expectorantes y mucolíticos), agentes para diagnósticos, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), homeostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares, antagonistas del receptor NK3, parasimpaticomiméticos, bifosfonatos y calcitonina paratiroideos, prostaglandinas, productos radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (incluidos los esteroides) agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, inhibidores de PDE IV, vasodilatadores y xantinas.

Las sustancias farmacológicas preferidas incluyen las que se pretenden utilizar para la administración oral y la administración intravenosa. Se puede encontrar una descripción de estas clases de fármacos y una lista de los tipos dentro de cada clase en, por ejemplo, Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The
5 Pharmaceutical Press, London, 1989, cuya descripción se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. Las sustancias farmacológicas se encuentran comercialmente disponibles y/o pueden prepararse mediante técnicas conocidas y descritas en la técnica.

Como se ha señalado, la composición hilada electrónicamente también puede
10 enmascarar el gusto amargo o desagradable de muchos fármacos, independientemente de su solubilidad. Los ingredientes activos adecuados para la incorporación en las fibras de la presente invención incluyen los muchos fármacos con gusto amargo o desagradable, entre los que se incluyen, a modo no taxativo, los antagonistas de la histamina H₂, tales como, cimetidina, ranitidina, famotidina,
15 nizatidina, etnidina, lupitidina, nifenidina, niperotidina, roxatidina, sulfotidina, tuvatidina y zaltidina; antibióticos, tales como penicilina, ampicilina, amoxicilina y eritromicina; acetaminofeno; aspirina; cafeína, dextrometorano, difenildramina, bromofeniramina, clorfeniramina, teofilina, spironolactona, AINEs, tales como ibuprofeno, ketoprofeno, naprosín y nabumetona; inhibidores de 5HT₄, tales como granisetron u ondansetrón;
20 inhibidores de la recaptación de la serotonina, tales como paroxetina, fluoxetina y sertralina; vitaminas, tales como ácido ascórbico, vitamina A y vitamina D; minerales y nutrientes de dieta, tales como carbonato de calcio, lactato de calcio, etc., o una combinación de los mismos.

Adecuadamente, los agentes activos mencionados anteriormente, en particular
25 los agentes antiinflamatorios, pueden también combinarse con otros agentes terapéuticos activos, tales como distintos esteroides, descongestionantes, antihistaminas, etc., según sea apropiado en la fibra hilada electrónicamente o en la forma de dosificación resultante.

Preferiblemente, los agentes activos son hemihidrato de 6-acetil-3,4-dihidro-
30 2,2-dimetil-trans(+)-4-(4-fluorobenzoilamino)-2H-benzo[b]piran-3-ol, carboxamida de 3-hidroxi-2-fenil-N-[1-fenilpropil]-4-quinolina (Talinetant), rosiglitazona, carvedilol, hidroclorotiazida, eprosartán, indometacina, nifedipina, naproxeno, ASA y ketoprofeno, o aquellos descritos en los Ejemplos que aparecen más adelante.

La cantidad relativa del material formador de fibras (principalmente el portador
35 polimérico) y el agente activo que puede estar presente en la fibra resultante pueden

variar. En una realización, el agente activo comprende entre 1 y aproximadamente 50% p/p de la fibra cuando se encuentra hilada electrónicamente, preferiblemente entre 35 y aproximadamente 45% p/p.

Las fibras de ADN también han sido utilizadas para formar fibras mediante hilado electrónico, Fang et al., J. Macromol. Sci.-Phys., B36(2), 169-173 (1997). La incorporación de un agente activo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente biológico, una vacuna o un péptido, con ADN, ARN o derivados de los mismos como una fibra hilada también se encuentra dentro del alcance de esta invención.

Las características de formación de fibras del polímero se explotan en la fabricación de nanofibras. En consecuencia, el peso molecular del polímero es uno de los parámetros más importantes a la hora de elegir el polímero.

Otro criterio importante a tener en cuenta para la selección del polímero es la miscibilidad entre el polímero y el fármaco. Puede ser posible, desde el punto de vista teórico, determinar la miscibilidad mediante la comparación de los parámetros de solubilidad del fármaco y del polímero, como lo describen Hancock et al. en International Journal of Pharmaceutics, 1997, 148, 1.

Otro criterio importante para la selección del polímero es su capacidad para estabilizar el fármaco amorfo. Hancock et al. señalan en Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997, 86, 1 que las composiciones de fármaco/polímero estables deberían tener temperaturas de transición vítrea (T_g) por sobre la temperatura de almacenamiento. Si la T_g de la combinación fármaco/polímero es menor que la temperatura de almacenamiento, el fármaco se encontrará en estado gomoso y, consecuentemente, será más proclive a la movilidad y a la cristalización molecular. Un ejemplo de esto es el polímero de polióxido de etileno, el cual es un polímero semicristalino/cristalino. Se ha demostrado que al menos algunos fármacos cristalinos hilados en dicho polímero, que tienen una morfología amorfa inicial, se cristalizan con el tiempo.

Los polímeros amorfos representativos incluyen, a modo no taxativo, alcohol polivinílico, acetato polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, alginatos, carragenina, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, tales como almidón de hidroxietilo, glicolato sódico de almidón, quitosana y sus derivados, albúmina, gelatina, colágeno, poliacrilatos y copolímeros de ácido metacrílico y sus derivados, tales como

los que se encuentran en la familia de polímeros Eudragit comercializada por Rohm Pharma, poli(alfa-hidroxi ácidos) y sus copolímeros, tales como poli(alfa-aminoácidos) y sus copolímeros, poli(ortoésteres), polifosfacenos, polietiloxazolinás, poli(fosfoésteres) y/o combinaciones de los mismos.

- 5 Los polímeros, poli(ϵ -caprolactona), poli(láctida-co-glicolida), polianhídridos y poli(óxido de etileno) son polímeros cristalinos o semicristalinos.

La mayoría de estos polímeros farmacéuticamente aceptables se encuentran descritos en forma detallada en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, publicado conjuntamente por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

- 10 Preferiblemente, los portadores poliméricos se dividen en dos categorías: polímeros solubles en agua útiles para la liberación inmediata de los agentes activos y polímeros insolubles en agua útiles para la liberación controlada de los agentes activos. Se reconoce que se pueden utilizar combinaciones de ambos portadores en la presente. Asimismo, se reconoce que varios de los poliacrilatos dependen del pH para la solubilidad y pueden encontrarse en ambas categorías.

Los polímeros solubles en agua incluyen, a modo no taxativo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, alginatos, carragenina, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, almidón y sus derivados, tales como almidón de hidroxietilo, glicolato sódico de almidón, dextrina, quitosana y sus derivados, albúmina, cefna, gelatina y colágeno.

- 25 Un polímero soluble en agua adecuado para su uso en la presente invención es polivinilpirrolidona o polivinilpirrolidona y su copolímero con polivinilacetato.

Los polímeros insolubles en agua incluyen, a modo no taxativo, acetato polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa no cristalina, poliacrilatos y sus derivados, tales como los que se encuentran en la familia de polímeros Eudragit comercializada por Rohm Pharma (Alemania), poli(alfa-hidroxi ácidos) y sus copolímeros, tales como poli(alfa-aminoácidos) y sus copolímeros, poli(ortoésteres), polifosfacenos y poli(fosfoésteres).

- 30 Los polímeros acrílicos de la familia Eudragit son bien conocidos en la técnica e incluyen varios polímeros distintos, que van desde Eudragit L100-55 (la forma seca en spray de Eudragit L30D), L30D, L100, S100, 4135F, E100, EPO (forma en polvo de E100), RL30D, RL PO, RL 100, RS 30D, RS PO, RS 100, NE 30 D y NE 40 D.

SA

Estos polímeros farmacéuticamente aceptables y sus derivados se encuentran comercialmente disponibles y/o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por derivados se entiende polímeros de distintos pesos moleculares, modificación de grupos funcionales de los polímeros o copolímeros de estos agentes o mezclas de los mismos.

Más aun, pueden utilizarse dos o más polímeros combinados para formar las fibras como se indica en la presente invención. Dichas combinaciones pueden mejorar la formación de fibras o alcanzar un perfil de liberación del fármaco deseado. Una combinación adecuada de polímeros es polietilóxido y policaprolactona.

Preferiblemente, el polímero elegido es un polímero amorfo, tal como: alcohol polivinílico, acetato polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, alginatos, carragenina, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, tales como almidón de hidroxietilo, glicolato sódico de almidón, quitosana y sus derivados, albúmina, gelatina, colágeno, poliacrilatos y sus derivados, tales como los que se encuentran en la familia de polímeros Eudragit comercializada por Rohm Pharma, tal como Eudragit L100-55, poli(alfa-hidroxi ácidos), poli(alfa-aminoácidos) y sus copolímeros, poli(ortoésteres), polifosfacenos y poli(fosfoésteres). Los polímeros preferidos son aquellos que tienen grupos funcionales capaces de promover interacciones específicas con el agente activo para coadyuvar a la estabilización de la forma amorfa del agente. Los polímeros adecuados son PVP y PVP con copolímeros o el grupo Eudragit de polímeros como se describe en la presente invención.

Los polímeros elegidos junto con el agente activo pueden proporcionar un enmascaramiento del gusto adecuado para los agentes activos. Por ejemplo, el uso de un polímero iónico de carga contrastante, tal como un polímero catiónico combinado con un agente activo aniónico, o un polímero aniónico combinado con un agente activo catiónico, pueden arrojar los resultados deseados. También puede agregarse en la presente invención un segundo agente para enmascarar el gusto, tal como una ciclodextrina adecuada o sus derivados.

La composición polimérica puede hallarse electrónicamente a partir de una base de disolvente o disolvente puro (como fusión). La elección del disolvente se basa preferiblemente en la solubilidad del agente activo. Adecuadamente, el agua es el mejor disolvente para un agente activo soluble en agua y polímero. Alternativamente,

se pueden utilizar agua y un disolvente orgánico miscible con agua. Sin embargo, es necesario utilizar un disolvente orgánico para preparar una solución homogénea del fármaco con polímero cuando el fármaco no es soluble en agua o es escasamente soluble.

5 Se reconoce que estas composiciones poliméricas que son hiladas en forma pura también pueden contener aditivos adicionales, tales como plastificantes o antioxidantes. Los plastificantes se utilizan para reforzar las características de fusión de la composición. Ejemplos de plastificantes que pueden utilizarse en los recubrimientos de esta invención son citrato de trietilo, triacetina, citrato de tributilo, 10 citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, vinilpirrolidona y propilenglicol.

Preferiblemente, el disolvente de elección es un disolvente orgánico aprobado por GRASS, aunque el disolvente no tiene por qué ser necesariamente "farmacéuticamente aceptable", ya que las cantidades resultantes pueden caer por 15 debajo de los límites detectables o establecidos para el consumo humano. Se sugiere la utilización de las directivas de la ICH al momento de realizar esta selección.

Los disolventes adecuados para su utilización en la presente incluyen, a modo no taxativo, ácido acético, acetona, acetonitrilo, metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, butanol, N,N-dimetilacetamida, N,N- 20 dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, pentano, hexano, 2-metoxietanol, formamida, ácido fórmico, hexano, heptano, etilenglicol, dioxano, 2-etoxietanol, ácido trifluoroacético, cetona de metilisopropilo, cetona de metiletilo, dimetoxipropano, cloruro de metileno, etc., o mezclas de los mismos.

25 Un disolvente preferido es etanol, acetona, n-vinilpirrolidona, diclorometano, acetonitrilo, tetrahidrofurano o una mezcla de estos disolventes.

La relación entre el disolvente y la composición polimérica se determinará adecuadamente en virtud de la viscosidad deseada de la formulación resultante.

30 Para el hilado electrónico de una composición polimérica farmacéutica, los parámetros clave son la viscosidad, la tensión superficial y la conductividad eléctrica del disolvente y la composición polimérica.

Según se utiliza en la presente, la frase "fármaco nanoparticulado" se refiere al tamaño de nanopartícula de un agente activo dentro de la fibra hilada electrónicamente en contraposición al tamaño de nanopartícula de las fibras 35 resultantes.

Los portadores poliméricos también pueden actuar como modificadores de la superficie para el fármaco nanoparticulado. Por lo tanto, puede agregarse también un segundo modificador de la superficie oligomérico a la solución de hilado electrónico. Todos estos modificadores de la superficie pueden absorber físicamente la superficie de las nanopartículas del fármaco para evitar que se aglomeren.

Ejemplos representativos de estos segundos modificadores de la superficie oligoméricos o excipientes incluyen, a modo no taxativo: Pluronic® (copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno), lecitina, Aerosol OT™ (dioctilsulfosuccinato de sodio), laurilsulfato de sodio, Tween™, tal como Tween 20, 60 y 80, Span™, Arlacel™, Triton X-200, polietilenglicoles, monoestearato de glicerilo, Vitamina E-TPGS™ (d-alfa-tocoferilo polipropilenglicol 1000 succinato), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, tal como estearato de sacarosa, oleato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laureato de sacarosa y acetato butirato de sacarosa, etc.

Triton X-200 es sal sódica de éster de sulfato de polipropilenglicol octilfenil éter, o sal sódica de sulfato de polipropilenglicol octilfenil éter. Span y Arlacel son sinónimos y son un éster de ácido graso de sorbitán, según se define en la Guía de Excipientes Farmacéuticos, mientras que Tween es también un sinónimo de ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano.

Los surfactantes se agregan en una relación peso/peso a la composición del fármaco. Adecuadamente, los surfactantes se agregan en cantidades de hasta 15%, preferiblemente aproximadamente 10%, preferiblemente aproximadamente 5% o menos. Los surfactantes pueden reducir la viscosidad y la tensión superficial de la formulación y, en cantidades mayores, pueden afectar negativamente la calidad de las fibras hiladas electrónicamente.

La elección del surfactante puede basarse en los valores de HLB pero este no necesariamente es un criterio útil. Si bien se han utilizado en la presente los surfactantes de HLB, tales como Tween™ 80 (HLB=10), Pluronic F68 (HLB=28) y SDS (HLB>40), también pueden utilizarse surfactantes con valores de HLB inferiores, tal como el Pluronic F92.

También pueden agregarse otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la composición de hilado electrónico. Estos excipientes generalmente pueden clasificarse como potenciadores de la absorción, agentes saborizantes, tintes, etc.

Los portadores poliméricos o los segundos modificadores de la superficie oligoméricos, si se eligen apropiadamente, pueden actuar como potenciadores de la absorción, dependiendo del fármaco. Potenciadores de la absorción adecuados para

su utilización en la presente incluyen, a modo no taxativo, quitosana, lecitina, lectinas, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, tales como los derivados de ácido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico y Vitamina E-TPGS y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano.

5 La composiciones hiladas electrónicamente de la presente puede usarse en forma de cápsula convencional o carga de comprimido como bien se conoce en la técnica. Alternativamente, las fibras pueden triturarse, adecuadamente a través de medios criogénicos, para comprimirse y así formar un comprimido o cápsula, para su uso por Inhalación o para la administración parenteral. Las fibras también pueden
10 dispersarse en una solución acuosa, la cual puede posteriormente administrarse directamente por inhalación o por vía oral. Las fibras también pueden cortarse, opcionalmente molerse, y procesarse como una lámina para su administración con agentes para formar una película polimérica que puede disolverse rápidamente.

También es posible un proceso de hilado electrónico alternativo para elaborar
15 las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Los Ejemplos aquí enumerados cargan electrostáticamente la solución, mientras que la composición farmacéutica puede también eyectarse desde un pulverizador sobre la superficie receptora que se encuentra electrostáticamente cargada y colocada a una distancia adecuada del pulverizador. Al tiempo que el chorro viaja en el aire desde el
20 pulverizador hacia el colector cargado se van formando las fibras. El colector puede ser una pantalla de metal o tener la forma de un cinto en movimiento. Las fibras depositadas en el cinto en movimiento se retiran continuamente.

EJEMPLOS

Procedimiento general de hilado electrónico

25 Se hila electrónicamente una solución del fármaco y polímero en un disolvente orgánico adecuado utilizando la siguiente disposición de hilado electrónico. La solución que ha de hilarse electrónicamente se coloca en un recipiente de vidrio de 25 ml con una salida capilar de 0,02 mm en la base y dos entradas superiores, una para aplicar una presión positiva de He y la otra para introducir el electrodo a través de un tabique
30 de goma. El electrodo se conecta a la terminal positiva de una fuente de corriente de alto voltaje (Modelo ES30P/M692, Gamma High Voltage Research Inc., FL). La tierra de la fuente de corriente de alto voltaje se conecta a un tambor rotatorio de acero inoxidable, el cual actúa como colector de las fibras. Se aplica un voltaje de 18-25 KV a la solución de polímero a través del electrodo que llega al fondo del recipiente de
35 vidrio. Este alto voltaje crea un monofilamento desde la salida capilar, el cual es

extendido aun más para formar nanofibras. La presión de He de entrada, que varía entre 0,5-2 psi, se ajusta para mantener una alimentación constante de líquido en la punta capilar con el fin de producir un hilado electrónico continuo y de evitar la formación de exceso de gotas de líquido que simplemente podrían caerse del capilar.

- 5 El tambor rotatorio se mantiene a una distancia de 15-25 cm del electrodo positivo. Las fibras secas recolectadas en el tambor se pelan y cosechan.

Materiales

- Para los experimentos se utilizaron polivinilpirrolidona (PVP), peso molecular 1,3 M, comercializada por Sigma-Aldrich Chemicals (St. Louis, MO) y polivinilpirrolidona-co-
10 polivinilacetato (Kollodion VA-64), comercializado por BASF, Eudragit L100 55 (Rohm Pharma), óxido de polietileno como POLYOX WSR 1105 (Union Carbide). Los fármacos, tales como rosiglitazona, carvedilol, eprosartán, hidroclorotiazida, indometacina, nifedipina, ketoprofeno y naproxeno son comercializados por los
15 fabricantes o se pueden encontrar en distintos catálogos, tal como los de Sigma-Aldrich.

Métodos

Contenido de fármaco

- El contenido del fármaco en las muestras hiladas electrónicamente se determinó mediante un método de HPLC apropiado. Se disuelve una cantidad pesada
20 de fibras hiladas electrónicamente en un disolvente y se analizan mediante sistema de HPLC Agilent 1100 con una columna C18.

Ensayo de disolución in vitro

- El equipo utilizado para este procedimiento es un USP 4 modificado, siendo las principales diferencias: 1. celda de bajo volumen. 2. celda agitada. 3. filtros de
25 retención que son adecuados para retener materiales por debajo de la micra. El tiempo total del ensayo es de 40 minutos. 2,5 mg de fármaco (pesar proporcionalmente más material formulado).

- Descripción de celda de flujo:** Se utilizan portafiltros Swinnex obtenidos de Millipore con 0,2 micras de membranas de Nitrato de Celulosa (Millipore, MA) como filtros
30 internos. El volumen interno de la celda es de aproximadamente 2 ml. Se utiliza un pequeño agitador PTFE ajustado para adecuarse al filtro Swinnex (Radleys Lab Equipment Halfround Spinvane F37136). Se utiliza el medio de disolución a una tasa de flujo de 5 ml/min. Toda la disposición se coloca en un termostato a 37°C. La concentración del fármaco se mide haciendo pasar el eluyente a través de un detector

62

UV con una dimensión de celda de flujo de 10 mm. La detección UV se lleva a cabo a una longitud de onda apropiada para el fármaco.

Determinación de la solubilidad del fármaco

El experimento ha sido diseñado para evaluar la tasa de disolución del fármaco. Como tal, es poco probable que, con fármacos pobremente solubles y con agua como medio de disolución, el 100% del fármaco se disuelva en los 40 minutos de duración de la prueba. Para determinar el grado de solubilidad del fármaco durante este período se deben recolectar los 200 ml de solución eluidos desde la celda de disolución. Utilizando un espectrofotómetro UV convencional, se compara esta solución con una solución de referencia de 2,5 ó 4 mg de agente activo disuelto en un medio adecuado.

Amorfa y su estabilidad en el tiempo

La naturaleza amorfa del fármaco en la formulación y su estabilidad con el paso del tiempo a 25°C y humedad cero se determinó mediante XRPD. El instrumento es un difractómetro Bruker D8 AXS. Se presan suavemente aproximadamente 30 mg de muestra en un portaobjetos de silicio y se escanean 2-35 grados en dos-theta, a 0,02 grados en dos-theta por paso y un tiempo por paso de 2,5 segundos. La muestra se rota a 25 rpm para reducir la orientación preferida. La potencia del generador se fija en 40 mA 40 kV.

La naturaleza amorfa del fármaco también se confirmó mediante calorimetría diferencial de barrido modulada o (MDSC, TA Instruments, New Castle, DE). Las muestras, colocadas en recipientes de aluminio herméticamente sellados, se calentaron de 0 a 200 ó 250°C a 2°C/min a una frecuencia de modulación de ±0,159°C cada 30 segundos.

Ejemplo 1

Preparación de hemidrato de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans(+)-4-(4-fluorobenzolamino)-2H-benzo[b]piran-3-ol amorfo (Compuesto I) mediante hilado electrónico.

Se prepararon varias muestras presentadas en la Tabla 1 mediante disolución del compuesto del título y PVP en etanol. Esta solución se hiló electrónicamente utilizando la disposición descrita en la sección experimental detallada anteriormente.

Tabla 1

Ingredientes	Muestra 1.1	Muestra 1.2	Muestra 1.3
Compuesto I	300 mg	400 mg	2 g

63

PVP	600 mg	600 mg	3 g
Etanol utilizado	10 ml	7 ml	40 ml
Surfactante (Tween 80)		50 mg	ninguno
Rendimiento (g)	400 mg	no disponible	4 g
Contenido de fármaco determinado por HPLC	37,3%	37.1%	33,3%

XRPD del Compuesto I hilado electrónicamente, muestra 1.2.

Las XRPD de la muestra 1.2 hilada electrónicamente luego de su almacenamiento a 25°C y humedad cero durante varios días hasta 161 días muestran que la muestra es amorfa. La Figura 1 compara las XRPD de la muestra 1.2 almacenada durante 45, 84, 133 y 161 días junto con la XRPD del fármaco cristalino y PVP.

Análisis térmico de las muestras 1.2 y 1.3

El Compuesto I cristalino presenta endotermia de fusión cristalina a 145°C, mientras que la muestra 1.2 y la muestra 1.3 no presentan endotermia de fusión cristalina cuando se calentaron de 0 a 200°C.

Tasas de disolución in vitro

Se determinaron las tasas de disolución in vitro de las muestras 1.1, 1.2 y 1.3 utilizando el protocolo descrito en la sección experimental. El medio de disolución fue una mezcla de agua y acetonitrilo (8:2), y la longitud de onda utilizada para la detección del fármaco fue de 275 nm. A efectos comparativos, también se utilizaron dos diferentes lotes del Compuesto I sin moler. Los datos mostrados en la Figura 2, indican que las fibras hiladas electrónicamente poseen tasas de disolución mucho más altas que el fármaco cristalino.

El porcentaje de fármaco disuelto en distintos puntos de tiempo se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 2

Muestra	Contenido del Fármaco	% Fármaco Disuelto			
		10 min	20 min	30 min	40 min
Compuesto I	99,5%	17,4	24,3	29,4	33,8
Compuesto I		12,1	18,2	23,2	27,8
Muestra 1.1	37,3	61,1	73,5	82	87,1
Muestra 1.2	37,1	52,4	67,7	78,5	84,1
Muestra 1.3	33,1	36,7	61,5	73,7	82

Ejemplo 2

Preparación de Talnetant amorfo (Compuesto II) mediante hilado electrónico

Se disuelve Talnetant HCl, monoclórhidrato de (3-hidroxi-2-fenil-N-[(1S)-1-fenilpropil]-4-quinolinacarboxamida, también mencionado como Compuesto II, en una cantidad mínima de tetrahidrofurano (THF) y luego se añadieron la cantidad requerida de PVP y etanol para formar una solución amarilla clara. Esta solución se hila electrónicamente utilizando la disposición mencionada. Las fibras recolectadas son de color amarillento. En la siguiente tabla se describen las diferentes muestras preparadas.

Ingre- dientes	Muestra 2.1	Muestra 2.2	Muestra 2.3	Muestra 2.4	Muestra 2.5	Muestra 2.6	Muestra 2.7	Muestra 2.8	Muestra 2.9
Compue- s-to II	400 mg	400	400	2 g	1 g	2 g	400 mg	600 mg	600 mg
THF	2 ml	2 ml	2 ml	5 ml	2,5 ml	5 ml	1,4 ml	2,1 ml	2,1 ml
PVP	600 mg	550 mg	550	3 g	ningun o	ninguno	550 mg	860 mg	860 mg
Kolloi- don VA64	ningun o	ningun o	ningun o	ningun o	1,5 g	3 g	ninguno	ningun o	ningun o
Etanol	10 ml	10 ml	10 ml	50 ml	10 ml	20 ml	10 ml	13 ml	13 ml
Surfac- tante	ningun o	Tween 80/50 mg	TPGS/ 50 mg	ningun o	ningun o	ninguno	Tween 80/50 mg	ningun o	ningun o
Rendi- miento	900 mg	850 mg	860 mg	3,8 g	2,3 g	4,4 g	720 mg	1065 mg	1065 mg
Conte- nido del fármaco por HPLC	36,7%	36,6%	39,9%	40,7%	40%	39,1%	39,23%	41,12%	38,68%

XRPD del Compuesto II hilado electrónicamente, muestra 2.1.

Las XRPD de la muestra 2.1 hilada electrónicamente luego de su almacenamiento a 25°C y humedad cero durante varios días hasta 161 días muestran que la muestra es

63

amorfa. La Figura 3 compara las XRPD de la muestra 1.2 almacenada durante 4, 43 y 120 días junto con la XRPD del fármaco cristalino y PVP.

Análisis térmico de las muestras 2.1, 2.2, 2.3 y 2.4

El Compuesto II cristalino presenta endotermia de fusión cristalina a 161°C, mientras que las muestras hiladas electrónicamente 2.1, 2.2, 2.3 y 2.4 no presentan endotermia de fusión cristalina cuando se calentaron de 0 a 200°C.

Análisis de MDSC de la muestra 2.7 y 2.8

Los análisis confirmaron que el fármaco se encontraba en estado amorfo.

Tasas de disolución in vitro

Se determinaron las tasas de disolución in vitro de las muestras 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 y 2.6 utilizando el protocolo descrito en la sección experimental. El medio de disolución fue de HCl 0,1M y la longitud de onda utilizada para la detección del fármaco fue de 244 nm. A efectos comparativos, también se utilizó un lote sin moler del Compuesto II. Tal como se muestra en la tabla a continuación, las formulaciones hiladas electrónicamente poseen tasas de disolución mucho más altas.

Muestra	Contenido del Fármaco	% Fármaco Disuelto			
		10 min	20 min	30 min	40 min
Compuesto II	99,5%	3,8	6,3	8,5	10,7
Muestra 2.1	36,7	15,7	30,1	43,8	59,1
Muestra 2.2	36,6	24,8	42,6	58,8	69,9
Muestra 2.3	39,9	19,6	44,9	62,8	75,9
Muestra 2.4	40,7	8,5	15,1	21,1	29,8
Muestra 2.5	40	19,8	31,1	41,1	50,1
Muestra 2.6	39,1	26,2	40,2	52,0	60,3

Ejemplo 3

Preparación de formulaciones amorfas de varios fármacos

Se solubilizaron varios fármacos tales como avandia, eprosartán, carvedilol, hidroclorotiazida, aspirina, naproxeno, nifedipina, indometacina y ketoprofeno en solventes apropiados y se mezclaron con PVP disuelta en etanol para formar soluciones claras. Estas soluciones se hilaron electrónicamente utilizando la disposición detallada en la sección experimental anteriormente descrita, y se recogieron las fibras que contenían el fármaco amorfo. La siguiente tabla describe varias formulaciones utilizadas para preparar las muestras hiladas electrónicamente.

Tabla 3

Fármaco	Cantidad de fármaco	Disolvente	PVP	Etanol	Rendimiento	Amorfo	
						DSC	XRP D
Rosiglitazona	350 mg	THF/8 ml	550 mg	ninguno	pobre	sí	sí
Rosiglitazona	350 mg	DCM*/3 ml	550 mg	9 ml	pobre	sí	sí
Carvedilol	700 mg	NMP**/4 ml	1,2 g	6 ml	0,3 g	sí	sí
Eprosartán	350 mg	NMP/3 ml	600 mg	6 ml	0,2 g	sí	sí
Hidrocloro-tiazida	400 mg	Acetona/3 ml	600 mg	5 ml	0,7 g	sí	sí
Aspirina	800 mg	Etanol/10 ml	1,2 g	5 ml	1,8 g	sí	sí
Naproxeno	800 mg	Etanol/10 ml	1,2 g	5 ml	1,8 g	sí	sí
Nifedipina	800 mg	Etanol/10 ml	1,2 g	5 ml	2 g	sí	sí
Indometacina	800 mg	Acetonitrilo/5 ml	1,2 g	10 ml	1,8 g	sí	sí

*-DCM-Diclorometano

**-NMP-N-metilpirrolidina

5 Ejemplo 4

Hilado electrónico de monohidrato de Carvedilol HBr - composición al 35,52% (p/p)

10 Se disolvieron 400 mg de monohidrato de Carvedilol HBr (material cristalino) en 4,0 mL de tetrahidrofurano (Mallinckrodt) y 3 mL de agua MilliQ™. La solución del fármaco se añadió a 600 mg de POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) en 10 mL de acetonitrilo (EM). Los contenidos se mezclaron para formar una solución. Esta solución de polímero posee 1441 µS/cm de conductividad y 676 Cp de viscosidad. Esta solución se hiló utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el

Ejemplo 4 anterior para proporcionar 402 mg de nanofibras que contienen el compuesto del título. Se confirmó la amorfia de la morfología del fármaco utilizando MDSC. Con el transcurso del tiempo, la morfología del fármaco se convertirá en una forma cristalina.

5 Ejemplo 5

Hilado electrónico de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-Il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-Il sulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-{4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-Il)metoxi]bencil}propilcarbamato - composición al 39,76% (p/p)

Se disolvieron 400 mg del compuesto del título (forma cristalina, base libre) en 2,0 mL de cloruro de metileno (EM). La solución del fármaco se añadió a 600 mg de Eudragit L100-55 (Rohm) en 2 mL de etanol (AAPER). Esta solución se hiló utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2 anterior para proporcionar 340 mg de nanofibras que contienen el compuesto. Se confirmó la amorfia de la morfología del fármaco utilizando MDSC.

15 Ejemplo 6

Hilado electrónico de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-Il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-Il sulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-{4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-Il)metoxi]bencil}propilcarbamato – composición al 37,58% (p/p)

Se disolvieron 500 mg del compuesto del título (forma cristalina, base libre) en 2,5 mL de cloruro de metileno (EM). La solución del fármaco se añadió a 700 mg POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) en 15 mL de acetonitrilo (EM). Se añadieron 50 mg de Tween 80 (J.T. Baker) y se aclaró la solución de polímero. Esta solución se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2 para proporcionar 774 mg de nanofibras que contienen el compuesto. Se confirmó la cristalinidad de la morfología del fármaco utilizando MDSC y difracción de rayos X.

Las repetidas síntesis de las fibras utilizando las condiciones estipuladas en este ejemplo proporcionaron una carga de fármaco del 39,12% p/p y 38,06% respectivamente y la determinación morfológica mediante MDSC y se confirmó la cristalinidad de la morfología del fármaco utilizando MDSC y XRD.

30 Ejemplo 7

Hilado electrónico de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-Il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-Il sulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-{4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-Il)metoxi]bencil}propilcarbamato – composición al 30,22% (p/p)

Se disolvieron 400 mg del compuesto del título (76,46%, sal de tosilato) en forma amorfa en 3,0 mL de cloruro de metileno (EM). La solución del fármaco se añadió a 600 mg de Eudragit L100-55 (Rohm) en 3,0 mL de etanol (AAPER). A la solución se añadieron 10 mg de Tween 80 (J.T. Baker). Esta solución se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2 para proporcionar 224 mg de nanofibras que contienen el compuesto. Se confirmó la amorfía de la morfología del fármaco en las fibras hiladas utilizando MDSC y difracción de rayos X.

Una repetición de este experimento proporcionó un contenido de fármaco del 29,66% p/p y confirmó la morfología amorfa utilizando MDSC y difracción de rayos X.

Ejemplo 8

Hilado electrónico de HCl de (-)-(S)-N-[α -etilbencil]-3-hidroxi-2-fenilquinolina-4-carboxamida – composición al 29,66% (p/p)

Se disolvieron 600 mg del compuesto del título en 2,1 mL de tetrahidrofurano (Aldrich). La solución del fármaco se añadió a 1030 mg de POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) en 26 mL de acetonitrilo (EM) junto con 80 mg de Tween 80 (J.T. Baker). Los contenidos se mezclaron para formar una solución, luego la solución de polímero se soncó durante quince minutos. La solución se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2 para proporcionar 636 mg de nanofibras que contienen el compuesto del título. Se confirmó la cristalinidad de la morfología del fármaco utilizando MDSC y difracción de rayos X.

Ejemplo 9

Hilado electrónico de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-il-sulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-[4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxil]bencil]propilcarbamato (Tosilato) - composición al 29,66% (p/p)

Se disolvieron 400 mg del compuesto del título en forma amorfa (78,74% de fuerza) en 2,0 mL de cloruro de metileno (EM). La solución del fármaco se añadió a 600 mg de POLYOX WSR 1105 (Union Carbide) en 23 mL de acetonitrilo (EM) junto con 60 mg de Tween 80 (J.T. Baker). Los contenidos se mezclaron para formar una solución. La solución se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2 para proporcionar 339 mg de nanofibras que contienen el compuesto. Se confirmó la amorfía de la morfología del fármaco utilizando MDSC y difracción de rayos X.

Ejemplo 10

69

Hilado electrónico de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-{4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxil]bencil}propilcarbamato – composición al 29,08% (p/p)

- Se disolvieron completamente 800 mg del compuesto del título (forma cristalina) en 5,0 mL de cloruro de metileno (EM). Se añadieron 1300 mg de policaprolactona (de aquí en adelante denominada "PCL") y 400 mg de POLYOX WSR 11005 (Union Carbide) a la solución del fármaco junto con 1 mL de acetonitrilo (EM). Los contenidos se mezclaron para formar una solución. La solución se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el
- 10 Ejemplo 2. Se recolectaron 757 mg de nanofibras que contienen el compuesto. Se determinó la cristalinidad de la morfología de la sustancia del fármaco mediante MDSC.

Ejemplo 11

- Hilado electrónico de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-{4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxil]bencil}propilcarbamato - composición al 48,48% (p/p)
- 15

- Se disolvieron completamente 800 mg del compuesto del título (forma cristalina) en 5,0 mL de cloruro de metileno (EM). A la solución del fármaco se añadieron 800 mg de PCL junto con 3,0 mL de cloruro de metileno (EM) adicionales.
- 20 Los contenidos se mezclaron para formar una solución. La solución se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2. Se recolectaron 482 mg de nanofibras del tambor que contienen el compuesto. Se determinó la cristalinidad de la morfología de la sustancia del fármaco mediante MDSC. Ejemplo 12

- 25 Hilado electrónico de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-{4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxil]bencil}propilcarbamato (Tosilato) - composición al 39,14% (p/p)

- Se disolvieron 1000 mg del compuesto del título (en forma amorfa) en 3,0 mL de cloruro de metileno (EM). La solución del fármaco se añadió a 500 mg de PCL y
- 30 500 mg de POLYOX WSR 11005 (Union Carbide) en 13 mL de acetonitrilo (EM). La solución resultante se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2 pero utilizando una presión de alimentación de 1 psi. Se recolectaron 1,5524 g de fibras y se retiraron del tambor. Se determinó la amorfia de la morfología de la sustancia del fármaco mediante MDSC.

- 35 Ejemplo 13

70

Hilado electrónico de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-Il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilsulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-{4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]bencil}propilcarbamato – composición al 38,35% (p/p)

Se disolvieron 3,0 g del compuesto del título (base libre, forma cristalina) en 15,0 mL de cloruro de metileno (EM). La solución del fármaco se añadió a 4,5 g de Eudragit L100-55 (Rohm) en 22,0 mL de etanol (AAPER). Luego se añadieron a la solución de polímero 98 mg de Tween 80 (J.T. Baker). Esta solución se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2 para proporcionar 5,2 mg de nanofibras que contienen el compuesto. Se determinó la amorfía de la morfología de la sustancia del fármaco mediante MDSC.

Ejemplo 14

Hilado electrónico de 3-metil-N-[(1S)-3-metil-1-{[(4S,5R)-7-metil-3-oxo-1-(2-piridinilsulfonil)hexahidro-1H-azepin-4-Il]amino}carbonil)butil]furo[3,2-b]piridina-2-carboxamida – composición al ~40% (p/p)

Se disolvieron 400 mg del compuesto del título como un material amorfo en 1,8 mL de tetrahidrofurano (Aldrich). Se añadió la solución del fármaco a 600 mg de POLYOX WSR 11005 (Union Carbide) en 16 mL de acetonitrilo (EM). Esta solución se hiló electrónicamente utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente en el Ejemplo 2 para proporcionar 85 mg de nanofibras que contienen el compuesto. Se determinó la amorfía de la morfología de la sustancia del fármaco mediante MDSC.

Todas las publicaciones, incluidas, a modo no taxativo, las patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente como referencia como si cada publicación individual se incorporara específica e individualmente a la presente como referencia como si se mencionara en su totalidad.

La memoria descriptiva precedente describe completamente la invención incluidas las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente descritas en la presente se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que el experto en la técnica podrá utilizar la presente invención en toda su extensión mediante la aplicación de la memoria descriptiva precedente. Por lo tanto, los Ejemplos de la presente deberán interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención. Las realizaciones de la invención, en las cuales se reivindican una propiedad o privilegio exclusivos, se definen de la siguiente manera.

71

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una fibra hilada electrónicamente de un portador polimérico farmacéuticamente aceptable homogéneamente integrado con una forma amorfa estable de un agente activo farmacéuticamente aceptable.
5
2. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el portador polimérico es un polímero amorfo.
3. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2 en donde el agente activo es del tamaño de una nanopartícula.
- 10 4. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2 en donde el agente activo es soluble en agua.
5. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2 en donde el agente activo no es soluble en agua.
6. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el agente
15 activo es escasamente soluble en agua.
7. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2 en donde el portador polimérico es soluble en agua.
8. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 2 en donde el portador polimérico no es soluble en agua.
- 20 9. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la composición además comprende un surfactante que es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, lecitina, dioctilsulfosuccinato de sodio, laurilsulfato de sodio, Tween 20, 60 y 80, Span™, Arlacel™, Triton X-200, polietilenglicol, monoestearato de glicerilo, d-alfa-tocoferilo polipropilenglicol 1000 succinato, ésteres
25 de ácidos grasos de sacarosa, tal como estearato de sacarosa, oleato de sacarosa, palmitato de sacarosa, laureato de sacarosa y acetato butirato de sacarosa o mezclas de los mismos.
10. La composición de acuerdo con la Reivindicación 9 en donde el surfactante está presente en una cantidad de 0 a aproximadamente 15% p/p.
- 30 11. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 ó 9 en donde la composición además comprende un potenciador de la absorción.
12. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 que proporciona un efecto de enmascaramiento del sabor del agente activo.
13. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el portador
35 polimérico es alcohol polivinílico, acetato polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido

X2

hialurónico, alginatos, carragenina, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, italato de hidroxipropilmetilcelulosa, italato acetato de celulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, tales como

5 almidón de hidroxietilo, glicolato sódico de almidón, quitosana y sus derivados, albúmina, gelatina, colágeno, poliacrilatos y sus derivados, tales como los que se encuentran en la familia de polímeros Eudragit comercializada por Rohm Pharma, poli(alfa-hidroxi ácidos), poli(alfa-aminoácidos) y sus copolímeros, poli(ortoésteres), polifosfacenos o poli(fosfoésteres).

10 14. La composición de acuerdo con la Reivindicación 13 en donde el portador polimérico es polivinilpirrolidona o polivinilpirrolidona-co-polivinilacetato.

15 15. La composición de acuerdo con la Reivindicación 13 en donde el portador polimérico es Eudragit L100-55, L30 D55, L100, S 100, E 100, EPO, RL 30D, RL PO, RL 100, RS 30D, RS PO, RS 100, NE 30 o NE 40, o una mezcla de los mismos.

15 16. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde dicha sustancia del fármaco es un analgésico, agente antiinflamatorio, antihelmíntico, agente antiarrítmico, antibiótico, anticoagulante, antidepresivo, agente antidiabético, antiepiléptico, antihistamina, agente antihipertensivo, agente antimuscarínico, agente antimicobacteriano, agente antineoplásico, inmunosupresor, agente antitiroideo,

20 agente antiviral, sedante ansiolítico, astringente, agente bloqueador beta-adrenoreceptor, medio de contraste, corticosteroide, supresor de la tos diurético, dopaminérgico, homeostático, agente inmunológico, agente regulador de lípidos, relajante muscular, parasimpatomimético, paratiroide, calcitonina, prostaglandina, producto radiofarmacéutico, hormona sexual, agente antialérgico, antihistamínico,

25 estimulante, simpatomimético, agente tiroideo, vasodilatador, inhibidor de PDE IV o una mezcla de los mismos.

30 17. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la sustancia del fármaco es aspirina, (S)-3-hidroxi-2-fenil-N-(1-fenilpropil)-4-quinolinacarboxamida; hemihidrato de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans(+)-4-(4-fluorobenzoilamino)-2H-benzo[b]piran-3-ol, rosiglitazona, carvedilol, eposartán, hidroclorotiazida, nifedipina, ketoprofeno, indometacina, (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-il-sulfonil)(isobutil)amino]-2-hidroxi-1-[4-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]bencil]propilcarbamato o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos agentes.

73

18. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el agente activo está presente en una cantidad de 1 a aproximadamente 15% p/p.

19. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 para administración oral.

5 20. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde el agente activo presenta biodisponibilidad mejorada y/o estabilidad mejorada, o presenta un perfil de absorción modificado o demorado en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata.

10 21. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la fibra hilada electrónicamente se encapsula o comprime junto con una cápsula o comprimido.

22. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde la fibra hilada electrónicamente se muele aún más.

23. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 que resulta en una rápida disolución de la fibra.

15 24. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 que resulta en una liberación controlada, una liberación sostenida o una liberación por pulsos del agente activo.

25. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1 que resulta en una liberación inmediata del agente activo

20 26. El uso de una composición de acuerdo con la Reivindicación 1 para terapia de inhalación.

27. El uso de una composición de acuerdo con la Reivindicación 1 para dispersión en una solución acuosa.

25 28. Un proceso para preparar una formulación estable de una forma amorfa de un agente farmacéuticamente activo que comprende:

a) preparar una solución del agente activo, y un portador polimérico farmacéuticamente aceptable con un disolvente farmacéuticamente aceptable; y

b) convertir la solución del paso (a) en una fibra hilada electrónicamente a través de la técnica de hilado electrónico.

30 29. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 28 en donde el disolvente es miscible en agua.

30. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 28 en donde el disolvente no es miscible en agua.

35 31. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 28 en donde la solución es una mezcla de uno o más disolventes.

32. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 29 en donde el disolvente es una mezcla de agua y un disolvente miscible en agua.

33. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 28 en donde el disolvente es etanol o una mezcla de etanol y cloruro de metileno o tetrahidrofurano.

5 34. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 28 en donde el portador polimérico es alcohol polivinílico, acetato polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, alginatos, carragenina, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 10 ftalato acetato de celulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, tales como almidón de hidroxietilo, glicolato sódico de almidón, quitosana y sus derivados, albúmina, gelatina, colágeno, poliácridatos y sus derivados, tales como los que se encuentran en la familia de polímeros Eudragit comercializada por Rohm Pharma, poli(alfa-hidroxi ácidos) y sus copolímeros, tales como poli(alfa-aminoácidos) y sus 15 copolímeros, poli(ortoésteres), polifosfacenos, polietiloxazolinas o poli(fosfoésteres).

35. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 34 en donde el portador polimérico es polivinilpirrolidona o polivinilpirrolidona-co-polivinilacetato.

36. La composición de acuerdo con la Reivindicación 34 en donde el portador polimérico es Eudragit L100-55, L30 D55, L100, S 100, E 100, EPO, RL 30D, RL PO, 20 RL 100, RS 30D, RS PO, RS 100, NE 30, o NE 40, o una mezcla de las mismas.

37. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 28 en donde el agente activo es un analgésico, agente antiinflamatorio, antihelmíntico, agente antiaritmico, antibiótico, anticoagulante, antidepresivo, agente antidiabético, antiepiléptico, antihistamina, agente antihipertensivo, agente antimuscarínico, agente 25 antimicrobacteriano, agente antineoplásico, inmunosupresor, agente antitiroideo, agente antiviral, sedante ansiolítico, astringente, agente bloqueador beta-adrenoreceptor, medio de contraste, corticosteroide, supresor de la tos diurético, dopaminérgico, homeostático, agente inmunológico, agente regulador de lípidos, relajante muscular, parasimpatomimético, paratiroide, calcitonina, prostaglandina, 30 producto radiofarmacéutico, hormona sexual, agente antialérgico, antihistamínico, estimulante, simpatomimético, agente tiroideo, vasodilatador, inhibidor de PDE IV o una mezcla de los mismos.

38. La composición de acuerdo con la Reivindicación 28 en donde el agente activo es aspirina, (S)-3-hidroxi-2-fenil-N-(1-fenilpropil)-4-quinolinacarboxamida, o 35 hemihidrato de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans(+)-4-(4-fluorobenzoilamino)-2H-

benzo[b]piran-3-ol, rosiglitazona, carvedilol, eposartán, hidroclorotiazida, nifedipina, ketoprofeno o Indometacina.

39. El producto elaborado mediante el proceso de acuerdo con la Reivindicación 28.

5 40. Un proceso para preparar una formulación estable de una forma amorfa de un agente farmacéuticamente activo que comprende:

a) fusionar el agente activo y el portador polimérico farmacéuticamente aceptable para formar una fusión; y

10 b) convertir la fusión del paso (a) en una fibra hilada electrónicamente a través de la técnica de hilado electrónico.

41. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 40 en donde el portador polimérico es alcohol polivinílico, acetato polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, alginatos, carragenina, derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, 15 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, tales como almidón de hidroxietilo, glicolato sódico de almidón, quitosana y sus derivados, albúmina, gelatina, colágeno, poliácridatos y sus derivados, tales como los que se encuentran en la familia de polímeros Eudragit comercializada por Rohm Pharma, 20 poli(alfa-hidroxi ácidos), poli(alfa-aminoácidos) y sus copolímeros, poli(ortoésteres), polifosfacenos o poli(fosfoésteres).

42. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 41 en donde el portador polimérico es polivinilpirrolidona o polivinilpirrolidona-co-polivinilacetato.

25 43. La composición de acuerdo con la Reivindicación 41 en donde el portador polimérico es Eudragit L100-55, L30 D55, L100, S 100, E 100, EPO, RL 30D, RL PO, RL 100, RS 30D, RS PO, RS 100, NE 30, o NE 40, o una mezcla de las mismas.

44. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 41 en donde el agente activo es un analgésico, agente antiinflamatorio, antihelmíntico, agente antiarrítmico, antibiótico, anticoagulante, antidepresivo, agente antidiabético, antiepiléptico, 30 antihistamina, agente antihipertensivo, agente antimuscarínico, agente antimicobacteriano, agente antineoplásico, inmunosupresor, agente antitiroideo, agente antiviral, sedante ansiolítico, astringente, agente bloqueador beta-adrenoreceptor, medio de contraste, corticosteroide, supresor de la tos diurético, dopaminérgico, homeostático, agente inmunológico, agente regulador de lípidos, 35 relajante muscular, parasimpatomimético, paratiroide, calcitonina, prostaglandina,

producto radiofarmacéutico, hormona sexual, agente antialérgico, antihistamínico, estimulante, simpatomimético, agente tiroideo, vasodilatador, Inhibidor de PDE IV o una mezcla de los mismos.

5 45. La composición de acuerdo con la Reivindicación 41 en donde el agente activo es aspirina, (S)-3-hidroxi-2-fenil-N-(1-fenilpropil)-4-quinolinacarboxamida, o hemihidrato de 6-acetil-3,4-dihidro-2,2-dimetil-trans(+)-4-(4-fluorobenzoilamino)-2H-benzo[b]piran-3-ol, rosiglitazona, carvedilol, eposartán, hidroclorotiazida, nifedipina, ketoprofeno o Indometacina.

10 46. El producto elaborado mediante el proceso de acuerdo con la Reivindicación 41.

7

XX

RESUMEN

La presente invención apunta al uso de hilado electrónico, por ejemplo, el proceso para elaborar nanofibras poliméricas a partir de una solución o fusión bajo fuerzas eléctricas, para preparar dispersiones estables, sólidas de fármacos amorfos en nanofibras poliméricas.

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE HILADO ELECTRÓNICO

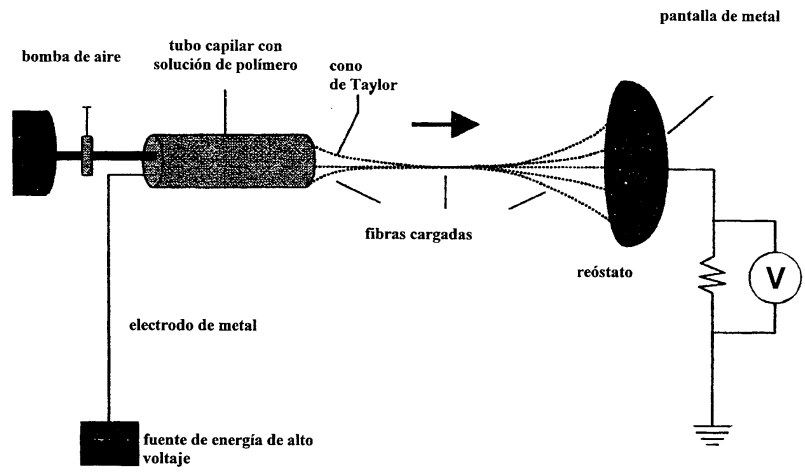


Figura 1

XRPD DE COMPUESTO I HILADO ELECTRÓNICAMENTE

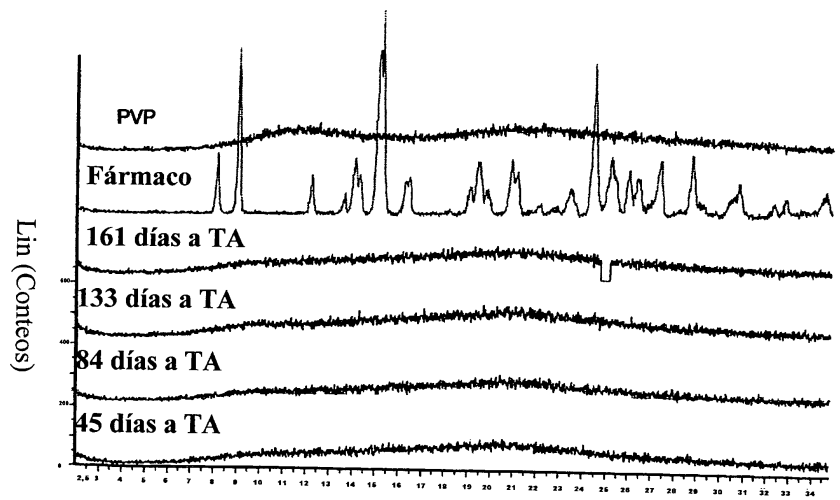


Figura 2

[Handwritten signature]

PERFIL DE DISOLUCIÓN IN VITRO DE COMPUESTO I HILADO ELECTRÓNICAMENTE

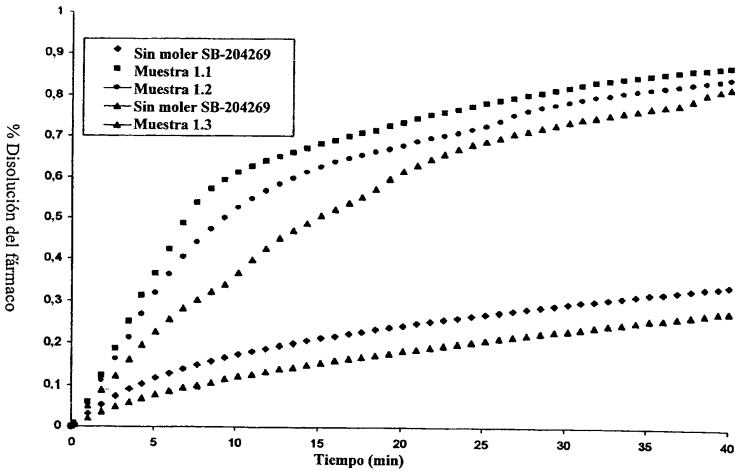


Figura 3

[Handwritten signature]

XRPD DE COMPUESTO II HILADO ELECTRÓNICAMENTE

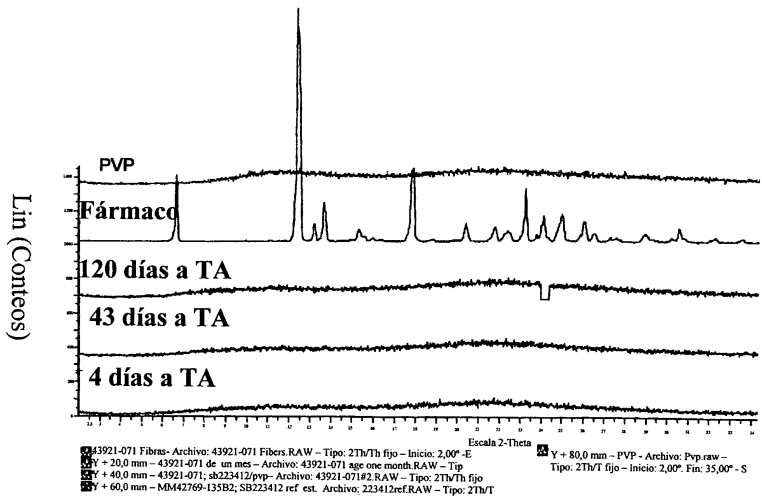


Figura 4

[Handwritten signature]

PATENT COOPERATION TREATY

82

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
DARA L. DINNER
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY,
UW2220, 709 SWEDLAND ROAD
P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year)

23 JUL 2004

Applicant's or agent's file reference

P51366

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/24641

International filing date (day/month/year)

07 August 2003 (07.08.2003)

Priority date (day/month/year)

07 August 2002 (07.08.2002)

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

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.

Name and mailing address of the IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703)305-3230

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized official

Robert N. Shields
Robert N. Shields

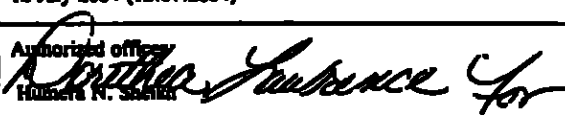
Telephone No. (571) 272-0604

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P51366	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/24641	International filing date (day/month/year) 07 August 2003 (07.08.2003)	Priority date (day/month/year) 07 August 2002 (07.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 9/48, 9/52, 9/20, 9/22 and US Cl.: 424/431, 457, 464, 468		
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		
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 <u>3</u> 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 <u> </u> sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 11 February 2004 (11.02.2004)	Date of completion of this report 12 July 2004 (12.07.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer  Humbert N. Schmitt Telephone No. (571) 272-0604	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/24641

84

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-25 _____ as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 26-31 _____, as originally filed
pages NONE _____, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
pages 1-4 _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE _____, as originally filed
pages NONE _____, filed with the demand
pages NONE _____, filed with the letter of _____.

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 international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 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 printed 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 NONE
- ☒ the claims, Nos. NONE
- ☒ the drawings, sheets/fig NONE

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, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* 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).

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/24641

65

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-46</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-46</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-46</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-46 meet the criteria of PCT Article 33(2)-33(3) since the closest prior art, US Pat. No. 5,311,884 (SCOPELIANOS) and US 5,024,789 (BERRY) do not disclose nor fairly suggest a pharmaceutical composition comprising an electrospun fiber of a pharmaceutically acceptable polymeric carrier that is homogeneously integrated with a stable amorphous form of an active agent.

Claims 1-46 meet the criteria of PCT Article 33(4) since the claimed system has industrial applicability in pharmaceutical applications.

86

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05810161 00000000 Folios: 05
Fecha (AMD): 2005-02-07 10:00:22
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

Firma Responsable: Claudio M Neva.

Fecha:

Folio 87

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° - 12303

ASUNTO:	Radicación N°	05-10161
	Solicitud internacional	PCT/US2003/024841
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2005
	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 486/00.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se 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, 04 MAR 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia