Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05012265

54. **TÍTULO** Composiciones Farmaceutical de Famacos Semiordenados y polimeros

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K9/14, A61K9/16

71. **SOLICITANTE** PFIZER producto INC.

DOMICILIO Delaware, Estados Unidos de America.

74. **APODERADO** Carlos R Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Febrero 10, 2005

202099

(FORMA P-10)

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05012265 00000000 Folios: 307
Fecha (AMD): 2005-02-10 17:11:07
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 12-Marzo-2005

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** PFIZER PRODUCTS INC **Dirección:** Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A. **Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE **Lugar de Constitución:** Delaware, Estados Unidos de América. **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [ ] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número _____
REPRESENTANTE APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** Wold 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. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Cual _____ Número 79782747Bta TP 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA **Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA **Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA Folio 3	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2003/003465 Fecha Julio 31, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/014342 Fecha Febrero 19, 2004

(6) **Título (54)** COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE FÁRMACOS SEMIORDENADOS Y POLÍMEROS.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/14, A61K9/16

Prioridad SI [X] N [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	Agosto 12, 2002	60/403,087

(9) **Comprobante de pago No.** 10,281 **Fecha** Febrero 10, 2005

(10) ANEXOS

- [x] 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.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] 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.
- [x] 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

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/IB2003/003465

WALTER CHRISTIAN BABCOCK
64550 Research Road, Bend,
Oregon 97701.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

WILLIAM BRETT CALDWELL
64550 Research Road, Bend,
Oregon 97701.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

MARSHALL DAVID CREW
64550 Research Road, Bend,
Oregon 97701.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

DWAYNE THOMAS FRIESEN
64550 Research Road, Bend,
Oregon 97701.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

DANIEL TOD SMITHEY
64550 Research Road, Bend,
Oregon 97701.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

RAVI MYSORE SHANKER
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05012265 00000000 Folios: 307
Fecha (AMD): 2005-02-10 17:11:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 10,201
FECHA : FEBRERO 10 DE 2005

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37057636	09/02/2005	10,681,000.

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

5

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlen Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTERAISBECK

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

6

Power of Attorney

The undersigned,

Pfizer Products Inc.

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

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

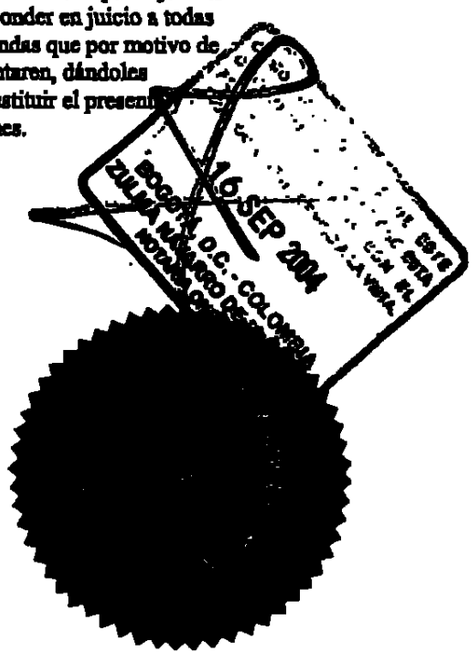
El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

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



Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA

OLARTERAISBECK

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

7

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14 Day Of July 2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

SEP 2004
ZULMA MARQUEZ DE BAUTISTA
NOTARIA CINCO (5)

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 — K Greenwood
   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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 17 July 2003

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

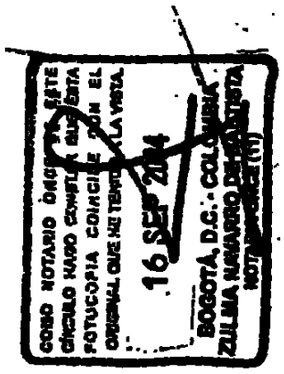
8. Number/sous No **G210435**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: R. Bawden

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.



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/014342 A1

(51) International Patent Classification[7]: A61K 9/14, 9/16

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/003465

(22) International Filing Date: 31 July 2003 (31.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/403,087 12 August 2002 (12.08.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BABCOCK, Walter, Christian [US/US]; Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). CALDWELL, William, Brett [US/US]; Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). CREW, Marshall, David [US/US]; Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). FRIESEN, Dwayne, Thomas [US/US]; Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). SMITHEY, Daniel, Thd [US/US]; Bend Research, Inc., 64550 Research Road, Bend, OR 97701 (US). SHANKER, Ravi, Mysore [IN/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

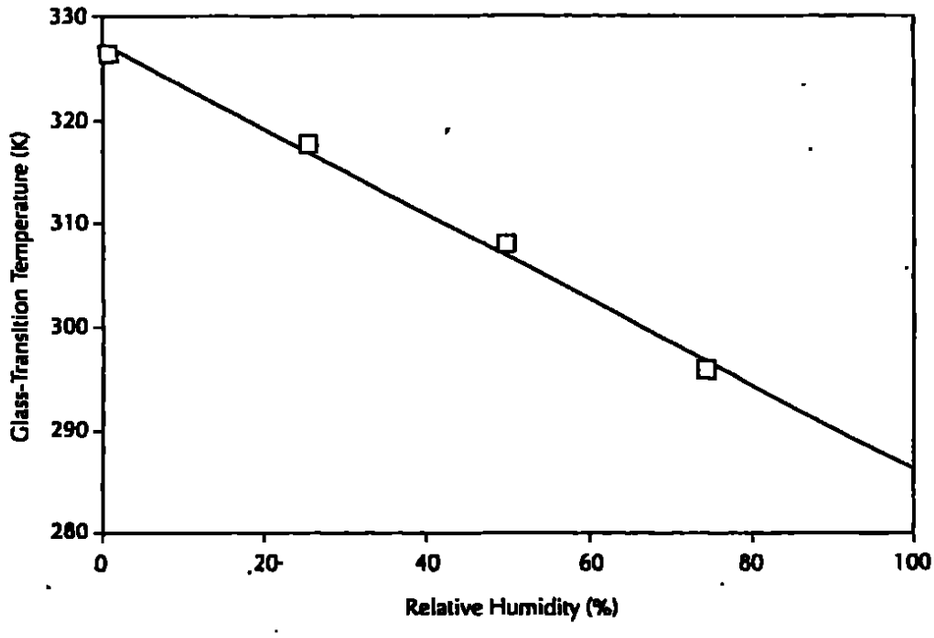
(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; c/o Simpson, Alison, Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London, W1G 8ER (GB).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, 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.

(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,

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SEMI-ORDERED DRUGS AND POLYMERS



(57) Abstract: A solid composition of a low-solubility drug and a concentration-enhancing polymer has a portion of the drug in a semi-ordered state.

WO 2004/014342 A1

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

Published:
— *with international search report*

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

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF SEMI-ORDERED DRUGS AND POLYMERS

BACKGROUND OF THE INVENTION

The invention relates to pharmaceutical compositions of a drug in a semi-ordered state and a polymer that improves the stability of the drug and enhances the concentration of the drug in a use environment.

Low-solubility drugs often show poor bioavailability or irregular absorption, the degree of irregularity being affected by factors such as dose level, fed state of the patient, and form of the drug. Increasing the bioavailability of low-solubility drugs has been the subject of much research. Increasing bioavailability depends on improving the concentration of dissolved drug in solution to improve absorption.

It is well known that for a low-solubility drug that is capable of existing in either the crystalline or amorphous form, the amorphous form may temporarily provide a greater aqueous concentration of drug relative to the equilibrium concentration obtained by dissolution of the crystalline drug form in a use environment. Such amorphous forms may consist of the amorphous drug alone, a dispersion of the drug in a matrix material, or the drug adsorbed onto a substrate. It is believed that such amorphous forms of the drug may dissolve more rapidly than the crystalline form, often dissolving faster than the drug can precipitate or crystallize from solution. As a result, the amorphous form may temporarily provide a greater-than equilibrium concentration of drug.

While such amorphous forms may temporarily show enhanced concentration of the drug in a use environment, nevertheless the improved concentration is often short-lived. Typically, the initially enhanced drug concentration is only temporary and quickly returns to the lower equilibrium concentration.

One approach to increase the bioavailability of low-solubility drugs has involved forming amorphous dispersions of drugs with polymers. Examples of attempts to increase drug concentration by forming a dispersion of the drug with a polymer include Nakamichi et al., U.S. Patent No. 5,456,923, and Curatolo et al., EP 0901786A2.

One problem with using the amorphous form of a drug is that the solid drug may not be physically stable in the amorphous form. Often the crystalline form of the drug has a lower free energy, and thus over time the amorphous drug will tend to crystallize. The rate of crystallization may be influenced by storage conditions, such as temperature and humidity, as well as the constituents of the composition.

Similarly, a solid amorphous dispersion of polymer and drug may in some cases be unstable, either due to instability of the dispersion or the drug itself. For example, the

dispersion may be physically unstable, causing the amorphous drug to separate from the dispersion. Once the drug separates from the dispersion, it may then be susceptible to crystallizing. Alternatively, the drug in the amorphous dispersion may be chemically unstable. The drug may degrade over time at moderate temperature and humidity levels or the drug may react with other constituents of the dispersion, resulting in a decrease in potency and an increase in drug-related impurities.

Accordingly, what is still desired is a composition comprising a drug in a form that is physically and/or chemically stable under typical storage conditions, that may be formed via practical processing conditions, and that may enhance the dissolution and/or bioavailability of poorly soluble drugs. These needs and others that will become apparent to one of ordinary skill are met by the present invention, which is summarized and described in detail below.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention relates to compositions comprising:

(a) a solid comprising a low-solubility drug and a concentration-enhancing polymer;

(b) said concentration-enhancing polymer being present in said composition in a sufficient amount so that said composition provides enhanced concentration of said low-solubility drug in a use environment relative to a first control composition consisting essentially of a mixture of an equivalent amount of said drug in crystalline form and an equivalent amount of said concentration-enhancing polymer; and

(c) wherein at least a portion of said drug is present in drug-rich regions and said drug- rich regions are interspersed throughout drug-poor, polymer-rich regions, and wherein at least 20 wt% of said low-solubility drug is in a semi-ordered state.

In a preferred embodiment, the composition provides improved stability relative to a second control composition consisting essentially of a solid amorphous dispersion of an equivalent amount of said drug and an equivalent amount of said concentration-enhancing polymer, wherein said drug in said second control composition is at least 90 wt% amorphous.

In one preferred embodiment, the drug in said composition exhibits at least one of:

(a) a powder x-ray diffraction pattern that is different from a powder x-ray diffraction pattern of said first control composition, wherein at least one peak present in said diffraction pattern of said first control composition is not present in said diffraction pattern of said drug in said composition;

12

(b) a powder x-ray diffraction pattern having at least one peak that has a full width at half height of at least 1.1-fold that of an equivalent peak exhibited by said drug in said first control composition;

(c) a glass transition temperature that is different than the glass transition temperature of said second control composition; and

(d) an onset or maximum in the melt endotherm that is at a lower temperature than the onset or maximum in the melt endotherm of said drug in said first control composition.

In another preferred embodiment, the composition comprises from about 20 wt% to about 70 wt% drug.

In another preferred embodiment, at least 40 wt% of said drug in said composition is in said semi-ordered state.

In another preferred embodiment, said drug comprises a plurality of particles, preferably, said particles comprise said drug-rich regions with a characteristic size of less than about 100 nm.

In yet another preferred embodiment, at least 50 wt% of said particles are each less than about 100 µm in diameter.

In still another preferred embodiment, the enhanced concentration is characterized by at least one of:

(a) a maximum dissolved concentration of said drug in said use environment that is at least 1.25-fold that provided by said first control composition;

(b) a dissolution area under a concentration versus time curve for a period of at least 90 minutes that is at least 1.25-fold that provided by said first control composition; and

(c) a relative bioavailability of at least 1.25 relative to said first control composition.

In another preferred embodiment, the concentration-enhancing polymer has a glass transition temperature of at least 70°C when equilibrated with humid air having a relative humidity of 50%.

In another preferred embodiment, said improved stability is characterized by at least one of:

(a) a crystallization rate that is less than 90% of the crystallization rate of said drug in said second control composition;

(b) a relative degree of improvement in chemical stability of at least 1.25 relative to said second control composition; and

(c) a relative degree of improvement in dissolution performance stability of at least 1.25 relative to said second control composition .

In another preferred embodiment, the drug has a T_m-T_g value of at least 70°C. In another preferred embodiment, the drug has a T_m/T_g (K/K) value of at least 1.3, more preferably at least 1.4, and even more preferably at least 1.5.

In another preferred embodiment, the drug comprises a CCR1 inhibitor. Preferably, the drug comprises quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-3-fluorobenzyl)-2(S), 7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amide; or quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-4-(4,4-difluoro-1-hydroxy-cyclohexyl)-2-hydroxy-4-hydroxycarbamoyl-butyl]amide.

In another aspect, the present invention relates to processes for forming a pharmaceutical composition, comprising:

(a) forming an amorphous dispersion comprising a low-solubility drug and a concentration-enhancing polymer;

(b) treating said amorphous dispersion to increase the mobility of said drug in said amorphous dispersion by at least one of (1) heating said dispersion and (2) exposing said dispersion to a mobility enhancing agent; and

(c) converting at least 20 wt% of said low-solubility drug to a semi-ordered state.

In a preferred embodiment, the step of treating said dispersion comprises both heating said dispersion and exposing said dispersion to said mobility enhancing agent.

In another preferred embodiment, the mobility enhancing agent is a vapor, preferably, water, acetone, ethyl acetate, methanol, ethanol, propanol, butanol, methylethyl ketone, methyl iso-butyl ketone, acetonitrile, tetrahydrofuran, methylene chloride, toluene, 1,1,1-trichloroethane, or mixtures thereof.

In another preferred embodiment, the dispersion is heated to a temperature T such that T_g/T is less than or equal to about 1.0, wherein said T_g is a glass transition temperature of said solid amorphous dispersion in the presence of said mobility enhancing agent, and said T and said T_g are measured in Kelvin.

In another preferred embodiment, the maximum rate of conversion of the drug from amorphous to said semi-ordered state has a value of at least about 0.25 wt% per hour, preferably at least about 1.7 wt% per hour.

In another preferred embodiment, at least 40 wt% said drug is converted to said semi-ordered state within 48 hours.

A further aspect of the present invention relates to compositions formed by any of the herein described processes.

The compositions of the present invention have several advantages. In some aspects, the compositions of the present invention provide improved stability of the drug relative to solid amorphous dispersions. As described above, amorphous drug in a conventional solid amorphous dispersion may tend to crystallize slowly over time under ambient storage conditions, resulting in decreased ability to enhance dissolved drug concentration in a use environment as large crystals of the drug form. Alternatively, amorphous drug in a conventional amorphous dispersion may degrade or react. In contrast, the compositions of the present invention may provide improved stability, either physical or chemical or both, under ambient or accelerated storage conditions.

The compositions of the present invention are generally formed by controlling the rate at which drug is converted from a disordered state to a semi-ordered state. Generally, the mobility of drug in the disordered state is temporarily increased by providing heat or a mobility-enhancing agent or both, such that the drug converts relatively rapidly to the semi-ordered state. Such rapid conversion of drug from a dispersed state into drug-rich regions yields small semi-ordered drug domains that are dispersed in a drug-poor, polymer-rich phase. Generally, drug mobility in the polymer-rich phase is greatly reduced, thus stabilizing the small drug-rich domains and preventing their growth into large drug domains or crystals. Drug in such a semi-ordered state contrasts with the large, crystalline drug domains generally formed by allowing drug to crystallize slowly from the dispersion. Conversion of drug to the desired semi-ordered state of the present invention results in compositions that can have improved stability relative to a conventional solid amorphous dispersion but nevertheless yield good dissolution performance. This is a surprising result, since the slow formation of crystals in a solid amorphous dispersion is usually accompanied by a decrease in dissolution performance. As a consequence of the improved stability, the enhanced dissolution properties of the compositions do not decline as quickly over time as that of conventional solid amorphous dispersions under typical ambient storage conditions.

While not wishing to be bound by a particular theory, the present inventors believe that the improved stability of the compositions of the present invention may result from the formation of small, drug-rich regions comprising semi-ordered drug distributed within drug-poor, polymer-rich regions. Because the drug may be present in small, semi-ordered regions, it is capable of providing enhanced aqueous concentrations of dissolved drug when administered to a use environment relative to administration of drug as large or ordered crystals. Distributing these small semi-ordered drug-rich regions within an amorphous polymer stabilizes these small, semi-ordered regions and prevents the formation of large drug crystals having a lower free energy and hence a lower solubility.

The compositions of the present invention are also capable of providing enhanced dissolved drug concentrations of the low-solubility drug in a use environment. That is, in *in vitro* tests, the compositions provide either improved maximum aqueous concentration of the drug, improved dissolution-area-under the aqueous concentration versus time curve, or both. Alternatively, the compositions provide improved drug concentration *in vivo*, and/or improve the relative bioavailability of the drug. The ability to provide improved drug concentration is unexpected, since the drug in the composition is semi-ordered and has some properties which are similar to those of drug in the crystalline state. Nevertheless, the compositions improve dissolved drug concentration in a use environment relative to crystalline drug.

Another advantage of some aspects of the invention is that higher drug loadings may be achieved relative to conventional solid amorphous dispersions while still retaining good stability. That is, the compositions comprising drug in a semi-ordered state may contain a greater proportion of drug than conventional solid amorphous dispersions while still retaining good physical stability. Conventional solid amorphous dispersions tend to be more physically unstable as the amount of drug increases relative to the amount of polymer. The degree to which the drug crystallizes under ambient storage conditions tends to increase as the drug-to-polymer ratio increases. Compositions comprising drug in a semi-ordered state may have higher drug loadings (higher drug-to-polymer ratios) than conventional solid amorphous dispersions due to their improved physical stability.

The foregoing and other objectives, features, and advantages of the invention will be more readily understood upon consideration of the following detailed description of the invention.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 shows a plot of the glass transition temperature as a function of relative humidity for the initial solid amorphous dispersion used to form Example 1.

Fig. 2 shows several x-ray diffraction patterns for the composition of Example 1B and several controls.

Fig. 3 shows a plot of the glass transition temperature as a function of relative humidity for the initial solid amorphous dispersion used to form Example 2.

Fig. 4 shows several x-ray diffraction patterns for the composition of Example 2 and several controls.

Fig. 5 shows a plot of the glass transition temperature as a function of relative humidity for the initial solid amorphous dispersion used to form Example 3.

Fig. 6 shows several x-ray diffraction patterns for the composition of Example 3 and several controls.

Fig. 7 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form A. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 8 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form A. (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 9 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form B. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 10 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form B. (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 11 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form C. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 12 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form C. (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 13 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form D. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 14 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form D. (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 15 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form E. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 16 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-

amide, form E. (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 17 is a representative powder X-ray diffraction pattern for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form F. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 18 is a representative differential scanning calorimetry thermogram of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form F. (Scan Rate: 5°C per minute; Vertical Axis: Heat Flow (mW); Horizontal Axis: Temperature (°C)).

Fig. 19 depicts the calculated and representative powder X-ray diffraction patterns of quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form E. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Two Theta (Degrees)).

Fig. 20 is a representative ^{13}C solid state nuclear magnetic resonance spectrum for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form A. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Chemical shift (δ-scale), in ppm).

Fig. 21 is a representative ^{13}C solid state nuclear magnetic resonance spectrum for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form B. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Chemical shift (δ-scale), in ppm).

Fig. 22 is a representative ^{13}C solid state nuclear magnetic resonance spectrum for quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, form E. (Vertical Axis: Intensity (counts); Horizontal Axis: Chemical shift (δ-scale), in ppm).

DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The present invention provides in one aspect a composition comprising a solid comprising a low-solubility drug and a concentration-enhancing polymer, wherein at least a portion of the drug is semi-ordered. The compositions of the present invention are unique in that at least a portion of the drug is semi-ordered. Drug which is in a semi-ordered state is different than drug in either its amorphous form or bulk crystalline form. Generally, bulk crystalline drug is highly ordered. Although such bulk crystalline drug may have some defects, its high degree of order is marked by a sharp, relatively high melting point, sharp, reproducible x-ray diffraction reflections or "peaks," and a relatively low solubility. Generally, drug in its amorphous form, either alone or dispersed in a matrix such as a polymer, is highly

disordered. This high degree of disorder is marked by the absence of a sharp melting point, the presence of a glass-transition when subjected to thermal analysis, the absence of sharp x-ray diffraction reflections at numerous distinct diffraction angles, and a relatively high solubility. In contrast to these two well-characterized states, drug in a semi-ordered state has a degree of order, and as a result, corresponding physical properties, that lie intermediate between those of bulk crystalline drug and dispersed or undispersed amorphous drug. The combination of the drug being present in a semi-ordered state and a concentration-enhancing polymer results in improved dissolved drug concentrations in aqueous use environments relative to bulk crystalline drug. At the same time, the semi-ordered nature of the drug leads to improved stability of the drug in the composition relative to drug and polymer present as a solid amorphous dispersion. The nature of the compositions, suitable drugs and polymers, and methods for making the compositions, are discussed in more detail below.

SOLID DRUG-CONTAINING COMPOSITIONS

The compositions of the present invention include solids that include a low-solubility drug and a concentration-enhancing polymer. At least a portion of the drug is "semi-ordered." By "semi-ordered" is meant that (1) the drug is less ordered than drug in bulk crystalline form alone and (2) the drug has greater order than amorphous drug. The drug in the semi-ordered state may be in the form of extremely small crystals, crystalline drug which has polymer incorporated into the crystals, crystals containing a multitude of crystal defects, or semi-crystalline structures which take the form of sheets, tubes, or other structures in which the drug is ordered but is not in the lowest solubility, bulk crystalline form alone. When the semi-ordered drug consists of small crystals, the crystals need only be small in at least one dimension, but may be small in two or all three dimensions. The small crystals generally have less than about 100 crystal repeat units in at least one dimension. Although crystal repeat units can vary widely in size, they are generally less than about 2 nm in size and thus small crystals will generally be less than about 200 nm in at least one dimension. In contrast, by "bulk crystalline form alone" is meant crystalline drug in which the crystals exhibit long range order, for example, having at least about 100 repeat units in the shortest dimension, and in which no polymer is present.

Drug that is semi-ordered exhibits physical characteristics that are distinct from both drug in the bulk crystalline form alone and drug in the amorphous form. That the drug is semi-ordered may be demonstrated by any conventional technique used to characterize whether a material is crystalline or amorphous.

One method for evaluating whether the drug is semi-ordered is powder x-ray diffraction. Drug in the semi-ordered state, when characterized using powder x-ray diffraction, exhibits an x-ray diffraction pattern that is different than bulk crystalline drug alone. FIG. 2 shows an exemplary diffraction pattern 20 for drug in the semi-ordered state. In contrast, FIG. 2 shows an exemplary diffraction pattern 40 for the same drug in the bulk crystalline form alone. Drug that is semi-ordered exhibits a diffraction pattern with reflections, scattering lines, or "peaks" that are broader, less well defined, smaller and/or missing compared to the reflections, scattering lines, or peaks present in the diffraction pattern of drug in the bulk crystalline form alone. Throughout the remainder of this application, the term "peak" refers to the maximum for a plot of scattered x-ray intensity versus scattering angle. For principal peaks, drug which is semi-ordered may have a full width at half-height that is at least 1.1-fold that of the corresponding principal peak width at half-height for the drug in bulk crystalline form alone. For example, if the full-width at half-height for the principal peak of crystalline drug is 0.5°, the full-width at half-height of the corresponding principal peak of drug which is semi-ordered is at least 0.55°. By "principal peak" is meant a peak in the scattered x-ray intensity versus scattering angle plot that may be differentiated from the baseline and/or other peaks. An example of a principal peak is shown in FIG. 2 at a 2θ value of about 18.80°. The full-width at half-height may be even broader, and may be at least 1.25-fold, 2-fold or 3-fold or greater that of the corresponding principal peak of drug in bulk crystalline form alone.

Peak widths may be compared for diffractograms from any conventional Powder X-ray Diffraction (PXRD) instrument. One such method for the collection of diffractograms would be to use a Bruker AXS D8 Advance diffractometer that is equipped with a Gobel mirror to focus the x-rays into a parallel beam, a Soller slit to reduce axial divergence of the beam before it impacts the sample, and a thin film attachment to collect only the properly diffracted x-rays at any specific collection angle. PXRD instruments functioning in such a manner should be capable of collecting data such that a 1.1-fold change in the width of a principal peak would be readily distinguishable from the random variation observed upon repeated measurement of the same sample.

Likewise, the drug in the semi-ordered state has a diffraction pattern that differs from pure amorphous drug. FIG. 2 shows an exemplary diffraction pattern 10 for drug in a solid amorphous dispersion. The diffraction pattern for drug in the semi-ordered state has some peaks, indicating some degree of crystallinity of the drug. In contrast, drug in the amorphous form exhibits no distinct peaks. Amorphous drug may exhibit one or two extremely broad peaks, often termed "an amorphous halo," such as that shown in pattern 10 in FIG. 2 over

the 2θ range of about 16° to 22°. Drug in the semi-ordered state exhibit one or more peaks that are narrower and extend above the amorphous halo.

Thermal techniques may also be used to characterize the state of the drug. In general, the glass transition temperature (T_g) of a composition of drug and polymer is a function of the amount of drug that is in the amorphous form. For a composition comprising drug in both the amorphous form and in the semi-ordered state, only the drug which is amorphous exhibits a T_g. Typically, the glass transition temperature of the polymer is greater than that of the drug. In such cases, the T_g of a composition of drug and polymer is greatest and near that of the polymer when all of the drug is semi-ordered. That is, none of the drug is molecularly dispersed in the polymer as amorphous drug. In contrast, the T_g of a composition of polymer and drug is lowest when very little or none of the drug in the composition is in the semi-ordered state, but rather is dispersed throughout the polymer in the amorphous state. In such cases the T_g of the material approaches the T_g of a homogeneous solid amorphous dispersion consisting essentially of the drug and polymer. Thus, by measuring the T_g of a composition of drug and polymer, the percentage of drug that is in the semi-ordered state and the percentage of drug dispersed in the amorphous state may be determined. Differential scanning calorimetry (DSC) may be used to measure the glass transition temperature of such compositions.

The measurement of an exothermal event may also be used to distinguish between amorphous drug and drug in the semi-ordered state. Drug which is amorphous and dispersed in a polymer matrix may exhibit an exothermal event upon heating as a result of conversion of amorphous drug to crystalline drug due to the heat of crystallization. Drug which is semi-ordered may also exhibit an exothermal event, with the event typically occurring at a higher temperature and/or exhibiting a smaller magnitude than that observed for conversion of amorphous drug to crystalline drug. A decrease in the magnitude of an exothermal event as measured by a thermal-calorimetric test such as DSC indicates an ordering of the composition, and can therefore be used to estimate the amount of drug that is semi-ordered in a composition.

In addition, some compositions may exhibit an endothermal event associated with the melting of semi-ordered regions. This endothermal event can show many differences relative to the endothermal event of bulk crystalline drug. When compared with bulk crystalline drug, the onset of the endothermal event from semi-ordered drug may be shifted to lower temperatures, the peak or maximum temperature of the endothermal event can be shifted to lower temperatures, and the endothermal event can exhibit a broader width. These differences are all consistent with the drug existing in more disordered states than the

bulk crystalline drug states. The area associated with this endothermal event, can also be used in some cases to estimate the amount of drug in a composition that is semi-ordered. Thus, the onset or maximum in the melt endotherm associated with drug in the semi-ordered state is typically at a lower temperature than the onset or maximum in the melt endotherm associated with bulk crystalline drug.

Yet another method for evaluating whether the drug is semi-ordered is spectroscopic analysis. The infrared spectrum of the drug in the semi-ordered state will often be different than drug in the crystalline form, exhibiting shifted and/or broadened bands.

Drug that is semi-ordered is believed to have a higher free energy than crystalline drug. Thus, drug that is semi-ordered is capable of providing, at least temporarily, a dissolved drug concentration in a use environment that is greater than the equilibrium concentration of the drug. By equilibrium concentration is meant the equilibrium concentration of the drug provided by the lowest solubility crystalline form of the drug in the absence of the polymer. This may be taken as the solubility of the lowest solubility crystalline form of the drug.

The amount of drug in the composition that is semi-ordered may vary, but is generally at least greater than about 20 wt% of the drug present in the composition. Drug which is not semi-ordered may be either amorphous, or may be crystalline. Since the amount of drug in the semi-ordered state may be related to drug stability, and drug dissolution in a use environment, it may be preferred to increase the amount of drug in the semi-ordered state where it is desired to improve drug stability in the composition or the dissolution properties of the composition. Thus, the amount of drug in the semi-ordered state may be at least 40 wt%, at least 60 wt%, at least 75 wt%, or at least 90 wt% of the total amount of drug in the composition.

Preferably the compositions of the present invention comprise a plurality of particles, each of said particles comprising drug in the semi-ordered state and polymer. The mean diameter of the particles may be less than 1 mm, less than 500μm, or less than 100μm. Preferably, at least 50 wt% of the particles consists of particles that are each less than 100 μm in diameter. The drug may be homogeneously distributed among the particles, such that the fraction of drug present in each particle is close to or about the same as the fraction of drug in the composition as a whole. Note that subsequent processing steps may affect the size of such particles, and in some cases, eliminate them. For example, the particles may be compressed, using standard techniques, into a tablet dosage form. Alternatively, the particles may be granulated to form larger particles. In any event, the semi-ordered drug in such materials is preferably homogeneously distributed throughout the material.

The drug may be present in the composition in drug-rich regions distributed within the polymer. The drug-rich regions comprise drug in the semi-ordered state which has a drug concentration that is greater than the average concentration of the drug in the composition as a whole. Such drug-rich regions may comprise drug and polymer, or may consist essentially of almost pure drug in the semi-ordered state. Such drug-rich regions may be small, meaning that the characteristic size of such regions in their smallest dimension may be smaller than about 100 nm. The characteristic size of the region may be calculated based on widths of peaks in the x-ray diffraction pattern utilizing the Scherrer equation, or by an appropriate microscopy technique.

The drug in the composition in the semi-ordered state may be present in drug-rich regions which are interspersed within the composition and which are separated from each other by drug-poor, polymer-rich regions. Drug-poor regions are regions in which the drug is present at a concentration that is below the average concentration of the drug in the composition as a whole. These drug-poor regions may comprise polymer mixed with drug or may consist essentially only of polymer and/or other excipients. Drug-rich regions interspersed within the composition between intervening drug-poor regions contrast with drug which may be present on the exterior surface of the composition, such as in the form of external drug crystals. Thus, in one embodiment, the composition may comprise a plurality of small particles, in which each particle comprises polymer and drug in the semi-ordered state, and in which at least a portion of the drug is present in each particle in drug-rich regions interspersed throughout drug-poor, polymer-rich regions.

The amount of drug in the composition relative to the concentration-enhancing polymer may vary. The composition may have a drug-to-polymer ratio of from 0.01 to about 9 (e.g., 1 wt% to 90 wt% drug in the absence of other excipients in the composition). However, in most cases it is preferred that the drug to polymer ratio is greater than about 0.05 (4.8 wt% drug) and less than about 4 (80 wt% drug). In one preferred embodiment, the drug is present in the composition from 20 wt% to 70 wt% of the composition. The drug to polymer ratio may be less than about 2.3 (70 wt% drug), and may even be less than about 1.5 (60 wt% drug). One of the advantages of having drug in the semi-ordered state is that higher drug loadings may be used relative to a solid amorphous dispersion while still retaining good physical or chemical stability. Thus, in some embodiments the composition may have a drug-to-polymer ratio of at least 0.25 (20 wt% drug), at least 0.43 (30 wt% drug), at least 0.67 (at least 40 wt% drug), or even at least 1 (50 wt% drug).

CONCENTRATION-ENHANCEMENT

The compositions of the present invention provide improved concentration of dissolved drug in a use environment relative to a control composition. The improved concentration is a result of the drug being in a semi-ordered state and the concentration-enhancing polymer being present in a sufficient amount so as to improve the concentration of the drug in a use environment relative to a control composition. At a minimum, the compositions of the present invention provide concentration-enhancement relative to a control composition consisting essentially of crystalline drug alone. Thus, the concentration-enhancing polymer is present in a sufficient amount so that when the composition is administered to a use environment, the composition provides improved drug concentration (as described more fully below) relative to a control consisting essentially of an equivalent amount of crystalline drug but with no concentration-enhancing polymer present. Preferably, the composition provides improvement relative to a control consisting essentially of an equivalent amount of drug in the lowest solubility crystalline form mixed with an equivalent amount of concentration-enhancing polymer.

As used herein, a "use environment" can be either the *in vivo* environment of the GI tract, subdermal, intranasal, buccal, intrathecal, ocular, intraaurial, subcutaneous spaces, vaginal tract, arterial and venous blood vessels, pulmonary tract or intramuscular tissue of an animal, such as a mammal and particularly a human, or the *in vitro* environment of a test solution, such as phosphate buffered saline (PBS) or a Model Fasted Duodenal (MFD) solution. Concentration enhancement may be determined through either *in vitro* dissolution tests or through *in vivo* tests. It has been determined that enhanced drug concentration in *in vitro* dissolution tests in Model Fasted Duodenal (MFD) solution or Phosphate Buffered Saline (PBS) is a good indicator of *in vivo* performance and bioavailability. An appropriate PBS solution is an aqueous solution comprising 20 mM sodium phosphate (Na_2HPO_4), 47 mM potassium phosphate (KH_2PO_4), 87 mM NaCl, and 0.2 mM KCl, adjusted to pH 6.5 with NaOH. An appropriate MFD solution is the same PBS solution wherein additionally is present 7.3 mM sodium taurocholic acid and 1.4 mM of 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphocholine. In particular, a composition containing a concentration-enhancing polymer may be dissolution-tested by adding it to MFD or PBS solution and agitating to promote dissolution.

In one aspect, a composition containing a concentration-enhancing polymer of the present invention may provide a Maximum Drug Concentration (MDC) that is at least 1.25-fold the MDC of at least one of the control compositions. In other words, if the MDC provided by the control composition is 100 µg/mL, then a composition of the present invention provides an MDC of at least 125 µg/mL. More preferably, the MDC of drug

achieved with the compositions of the present invention are at least 2-fold, and even more preferably at least 3-fold, that of at least one of the control compositions. To facilitate testing, the maximum drug concentration may be taken as the maximum concentration achieved within 90 to 180 minutes following introduction of the drug-containing composition to the use environment.

Alternatively, the compositions containing concentration-enhancing polymers of the present invention may provide in an aqueous use environment an aqueous concentration versus time Area Under The Curve (AUC), for any period of at least 90 minutes between the time of introduction into the use environment and about 270 minutes following introduction to the use environment that is at least 1.25-fold that of at least one of the control compositions. More preferably, the AUC achieved with the compositions of the present invention are at least 2-fold and more preferably at least 3-fold that of at least one of the control compositions.

Alternatively, the compositions of the present invention containing concentration-enhancing polymers, when dosed orally to a human or other animal, may provide an AUC calculated over a period of at least 12 hours beginning at the time of dosing, in drug concentration in the blood plasma or serum that is at least 1.25-fold that observed when one of the control compositions is dosed. More preferably, the AUC in the blood plasma or serum is at least 2-fold and more preferably at least 3-fold that observed when one of the control compositions is dosed. Thus, the compositions of the present invention can be evaluated in either an *in vitro* or *in vivo* test, or both.

A typical test to evaluate enhanced drug concentration can be conducted by (1) adding a sufficient quantity of test composition (e.g., a composition of the invention) to a test medium (such as PBS or MFD solution), such that if all of the drug dissolved, the theoretical concentration of drug would exceed the equilibrium concentration of the drug in the test medium by a factor of at least 2; (2) adding an appropriate amount of control composition (*e.g.*, the crystalline drug or crystalline drug mixed with polymer) to an equivalent amount of test medium, (3) periodically withdrawing samples of the supernatant of the test medium from which suspended particles greater than about 0.4 to 1.0 μm are removed and assaying the drug concentration in the test medium, and (4) determining whether the measured MDC and/or AUC of the test composition in the test medium is at least 1.25-fold that of the MDC and/or AUC provided by the control composition. In conducting such a dissolution test, the amount of test composition used is an amount such that if all of the drug dissolved, the drug concentration would be at least 2-fold to 100-fold or more than that of the equilibrium concentration of the drug. The concentration of dissolved

drug is typically measured as a function of time by sampling the test medium and plotting drug concentration in the test medium vs. time so that the MDC and/or AUC can be ascertained.

To avoid drug particulates greater than about 0.4 to 1.0 μm in size being present in the solution assayed, which would give an erroneous determination, the test solution is either filtered or centrifuged. "Dissolved drug" is typically taken as that material that either passes a 0.45 μm syringe filter or, alternatively, the material that remains in the supernatant following centrifugation. Filtration can be conducted using a 13 mm, 0.45 μm polyvinylidine difluoride syringe filter sold by Scientific Resources under the trademark TITAN®. Centrifugation is typically carried out in a polypropylene microcentrifuge tube by centrifuging at 13,000 G for 60 seconds. Other similar filtration or centrifugation methods can be employed and useful results obtained. For example, using other types of microfilters may yield values somewhat higher or lower (by about 10-40%) than that obtained with the filter specified above but will still allow identification of preferred compositions. It is recognized that this definition of "dissolved drug" encompasses not only monomeric solvated drug molecules but also a wide range of species such as polymer/drug assemblies that have submicron dimensions such as drug aggregates, aggregates of mixtures of polymer and drug, micelles, polymeric micelles, colloidal particles or nanocrystals, polymer/drug complexes, and other such drug-containing species that are present in the filtrate or supernatant in the specified dissolution test.

Alternatively, the compositions of the present invention may provide improved relative bioavailability. Relative bioavailability of the drug in the compositions of the present invention can be tested *in vivo* in animals or humans using conventional methods for making such a determination. An *in vivo* test, such as a crossover study, may be used to determine whether a test composition provides an enhanced relative bioavailability compared with a control composition. In an *in vivo* crossover study a "test composition" is dosed to half a group of test subjects and, after an appropriate washout period (*e.g.*, one week) the same subjects are dosed with a "control composition." The "control composition" may be any of the control compositions described earlier. The other half of the group is dosed with the control composition first, followed by the test composition. The relative bioavailability is measured as the concentration in the blood (serum or plasma) versus time area under the curve (AUC) provided by the test composition for the test group divided by the AUC in the blood provided by the control composition for the same test group. Preferably, this test/control ratio is determined for each subject, and then the ratios are averaged over all subjects in the study. *In vivo* determinations of AUC can be made by plotting the serum or

plasma concentration of drug along the ordinate (y-axis) against time along the abscissa (x-axis). Typically, the AUC is calculated over a period of at least 12 hours beginning at the time of dosing the drug-containing composition to the test subject.

A preferred embodiment is one in which the relative bioavailability of the test composition is at least 1.25 relative to at least one of the control compositions. (That is, the AUC in the blood provided by the test composition is at least 1.25-fold the AUC provided by the control composition.) An even more preferred embodiment is one in which the relative bioavailability of the test composition is at least 2.0 relative to at least one of the control compositions. The determination of AUCs is a well-known procedure and is described, for example, in Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986).

Often the enhancement in drug concentration or relative bioavailability that is observed increases as the drug:concentration-enhancing polymer ratio decreases from a value of about 9 to a value of about 0.01. The drug:polymer ratio that yields optimum results varies from drug to drug and is best determined in *in vitro* dissolution tests and/or *in vivo* bioavailability tests. However, the amount of concentration-enhancing polymer that can be used in a dosage form is often limited by the total mass requirements of the dosage form.

IMPROVED STABILITY

In another separate aspect of the invention, the compositions may have improved stability relative to a control composition consisting essentially of a solid amorphous dispersion of drug and polymer. The improved stability may be either: (1) physical, meaning a reduction in the crystallization rate of the drug; (2) chemical, meaning a reduction in the degradation or reaction rate of the drug; or (3) dissolution performance related, meaning a reduction in the rate of change in the dissolution performance of the drug. The control composition used to evaluate stability consists essentially of a solid amorphous dispersion of an equivalent amount of drug in an equivalent amount of the same concentration-enhancing polymer, and in which at least 90 wt% of the drug is amorphous. The compositions in this aspect may exhibit any or all three of the improvements in stability noted above.

Improvement in physical stability may be determined by comparing the rate of crystallization of the drug in a "test composition" comprising drug in the semi-ordered state and polymer, with the rate of crystallization of drug in the control composition. The rate of crystallization may be measured by determining the fraction of drug in the crystalline state in the test composition or control composition over time in a typical storage environment. This may be measured by any standard physical measurement, such as x-ray diffraction, DSC,

solid state NMR or Scanning Electron Microscope ("SEM") analysis. Drug in a physically stable test composition will crystallize at a slower rate than the drug in the control composition. Preferably, the rate of crystallization of the drug in the test composition is less than 90%, and more preferably less than 80%, of the rate of crystallization of drug in the control composition. Thus, for example, if the drug in the control composition crystallizes at a rate of 1%/week, the drug in the in the test composition crystallizes at a rate of less than 0.9%/week . Often, much more dramatic improvements are observed, such as less than about 10% of the rate of crystallization of drug in the control composition (or less than about 0.1%/week for the example given).

In another separate aspect of the invention, the drug in the test composition has improved chemical stability compared with drug in a control composition. The test and control compositions are the same as discussed above for physical stability. As used herein, "chemical stability" refers to the rate of chemical degradation of the drug in a typical storage environment. Types of degradation reactions that may occur include, but are not limited to hydrolysis, lactonization, esterification, oxidation, reduction, ring cyclization, and transesterification. Drug in a chemically stable test composition has a reduced rate of degradation relative to drug in the control composition. This aspect has particular utility where the drug is sensitive to the concentration-enhancing polymer, such as where the drug is acid-sensitive and the concentration-enhancing polymer is acidic.

In general, drug degradation may be measured using any conventional method for measuring the purity or potency of drug in a pharmaceutical composition. For example, the amount of active drug present in a composition may be initially measured using high-performance liquid chromatography (HPLC) or other analytical techniques well known in the art. Alternatively, the amount of drug initially present may be calculated from the amount of drug present in the composition formulation. The potency of the composition is then measured after storage at controlled temperature and humidity conditions for an appropriate period of time. A decrease in potency indicates that a chemical reaction has occurred, leading to a decrease in the amount of active drug present in the composition, and is an indication of poor chemical stability.

An alternative method used to evaluate chemical stability is to analyze the rate of increase in the amount of drug degradant(s) in the composition, which would indicate reaction of the drug. An HPLC or other analytical technique may be used to determine the concentration of drug degradant(s) in a composition. The amount of the degradant(s) is measured before and after storage under controlled storage conditions. The amount of increase in the drug degradant(s) may be used to determine the amount of decrease in

percent "purity of the drug." The "percent drug purity" is defined as 100 times the total amount of drug present divided by the total amount of drug initially present. Thus, when the drug purity is calculated from the amount of active drug present, percent drug purity may be calculated by the formula

$$wt\%\ drug\ purity = \left(\frac{total\ amt.\ of\ drug\ present}{total\ amt.\ of\ drug\ init.\ present}\right) * 100$$

When the drug purity is calculated from the total amount of impurities, "percent drug purity" may be calculated by assuming that the "total amount of drug initially present," given in wt%, is equal to 100 wt% minus the wt% of total initial impurities, and that "total amount of drug present" is equal to 100 wt% minus the wt% of total impurities after storage, that is, at some later time. This method is equivalent to calculating "percent drug purity" by the formula:

$$wt\%\ drug\ purity = \left[1 - \left(\frac{total\ amt.\ of\ impurities}{total\ amt.\ of\ drug\ init.\ present}\right)\right] * 100$$

The rate at which drug degradation occurs is generally dependent on the storage conditions. The drug, when formulated as a composition of the present invention, should be stable at ambient temperature and humidity conditions (e.g., relative humidities of 20% to 60%) for long periods of time, such as months or years. However, to expedite testing, the storage conditions may employ elevated temperature and/or humidity to simulate longer storage times at ambient conditions. The storage time may vary from a few days to weeks or months, depending on the reactivity of the drug and the storage conditions.

A "degree of degradation" of drug following storage may be determined by subtracting the final drug percent purity (either determined by measuring the decrease in drug present or an increase in the amount of drug degradants present) from the initial percent purity. For example, a composition initially containing 100 mg drug, and having no measurable impurities, would have an initial percent purity of 100 wt%. If, after storage, the amount of drug in the composition decreases to 95 mg, the final percent purity would be 95 wt% and the "degree of degradation" would be 5 wt% (100 wt%-95 wt%). Alternatively, if 100 mg of drug substance were found to initially have 1 mg of impurities present, it would have an initial "percent purity" of 99 wt%. If, after storage, the total impurities present had

increased to 6 wt%, the final percent purity would be 94 wt% and the "degree of degradation" would be 5 wt% (99 wt%-94 wt%).

Alternatively, "degree of degradation" can be determined by subtracting the amount of one or more specific drug degradants initially present from the amount of that specific degradant present after storage. Such a measure is useful where there are several drug degradants, of which only one (or a few) is of concern. The degree of degradation may be calculated on the basis of only those degradants that are of concern, rather than all of the degradants. For example, if a drug initially contained a specific degradant at a concentration of 1 wt% and after storage the concentration of that degradant was 6 wt%, the degree of degradation would be 5 wt% (6 wt%-1 wt%).

A relative degree of improvement in chemical stability may be determined by taking the ratio of the degree of degradation of the drug in a control composition and the degree of degradation of the drug in a test composition under the same storage conditions for the same storage time period. For example, where the degree of degradation of a drug in the test composition is 1 wt%, and the degree of degradation of the control composition is 50 wt%, the relative degree of improvement is 50 wt%/1 wt%, or 50. For compositions of this aspect of the present invention, the relative degree of improvement is at least 1.25. When the drug is particularly unstable, larger relative degrees of improvement may be necessary in order for the chemical stability of the composition to be pharmaceutically acceptable. In such cases, the invention provides greater chemical stability when the relative degree of improvement is at least about 2, preferably at least about 5, and even more preferably at least 10. In fact, some compositions may achieve a relative degree of improvement greater than 100.

The particular storage conditions and time of storage for testing may be chosen as convenient depending on the stability of the drug, the particular concentration-enhancing polymer, and the ratio of drug to concentration-enhancing polymer. Where the drug is particularly unstable, or where the composition has a low ratio of drug to polymer, then shorter storage time periods may be used. Where the rate of drug degradation is linear, the relative degree of improvement will be independent of the storage time. However, where the rate of drug degradation is non-linear under controlled storage conditions, the stability test used to compare the test composition with the control composition is preferably chosen such that the degree of degradation is sufficiently large that it may be accurately measured. Typically, the time period is chosen so as to observe a degree of degradation of at least 0.1 wt% to 0.2 wt%. However, the time period is not so long that the ratio of drug to polymer changes substantially. Typically, the time period is such that the observed degree of

degradation for the test composition is less than 50 wt% and preferably less than 20 wt%. When the rate of drug degradation in the control composition is relatively slow, the test is preferably conducted over a long enough period of time under controlled storage conditions to allow a meaningful comparison of the stability of the test composition with the control composition.

The drug in the test composition may have a degree of degradation of less than about 2 wt%, more preferably less than about 0.5 wt%, and most preferably less than about 0.1 wt% when stored at 40°C and 75% RH for six months, or less than about 2 wt%, more preferably less than about 0.5 wt%, and more preferably less than about 0.1 wt%, when stored at 30°C and 60% RH for one year, or less than about 2 wt%, more preferably less than about 0.5 wt%, and more preferably less than about 0.1 wt%, when stored at ambient conditions for two years or at 25°C and 60% RH for two years. Nevertheless, the compositions of the present invention may have a degree of degradation that is much greater than the preferred values, so long as the test composition achieves the degree of improvement relative to a control composition as described above.

In another separate aspect, the compositions of the present invention have improved stability in dissolution performance. This may be determined by comparing the rate of change in dissolution performance of drug in a test composition with the rate of change in dissolution performance of drug in a control composition. First, the dissolution performance of a test composition and a control composition is determined for at least two time points to define a time period as convenient. The time points should be spaced sufficiently far apart so as to observe a change in performance in the control composition. The dissolution performance may compare either the maximum drug concentration or the AUC for a particular time period. A percentage change in dissolution performance is calculated based on the dissolution performance at the two time points. For example, if a test composition initially provides a C_{max} at time 0 of 100 µg/ml and one year later provides a C_{max} of 80 µg/ml, the degree of change in dissolution performance would be 20% (((100 µg/ml-80 µg/ml)/100 µg/ml)*100). Likewise, if the test composition has an AUC_{90} (AUC for a 90 minute time period) of 10,000 min·µg/ml at time 0 and an AUC_{90} of 8,000 min·µg/ml one year later, the percentage change in dissolution performance would be 20%.

A relative degree of improvement in dissolution performance stability may be determined by taking the ratio of the percentage change in dissolution performance of the control composition and the percentage change in dissolution performance of the test composition under the same storage conditions for the same storage time period. For example, where the percentage change in dissolution performance of the control

composition is 20%, and the percentage change in dissolution performance of the test composition is 10%, the relative degree of improvement in dissolution performance stability is 20%/10%, or 2. For a composition of this aspect of the present invention, the relative degree of improvement in dissolution performance stability is at least 1.25. The relative degree of improvement in dissolution performance stability may be greater than 2, or may be even greater than 4.

The particular storage conditions and time of storage to evaluate physical, chemical, or dissolution performance stability may be chosen as convenient. A stability test which may be used to test whether a composition meets the stability criteria described above is storage of the test composition and the control composition for six months at 40°C and 75% RH. A relative degree of improvement may become apparent within a shorter time, such as three to five days, and shorter storage times may be used for some drugs. When comparing compositions under storage conditions which approximate ambient conditions, *e.g.*, 25°C and 60% RH, the storage period may need to be from several months up to two years.

PREPARATION OF COMPOSITIONS

Compositions of the present invention may be prepared according to any technique that results in a solid having drug in the semi-ordered state and a concentration-enhancing polymer. In one method, a solid amorphous dispersion of the drug and polymer is initially formed. The initial solid amorphous dispersion is then treated to increase the mobility of the drug in the dispersion. By mobility is meant the movement or diffusion of the drug through the dispersion. The initial solid amorphous dispersion may be treated by either elevating the temperature of the dispersion, treating the dispersion with a mobility enhancing agent, or both. Alternatively, other methods may be chosen for forming the compositions in which the drug is converted into a semi-ordered state as the dispersion is formed.

In general, the compositions are prepared under conditions which cause the drug to convert rapidly from the amorphous to the semi-ordered state. While not wishing to be bound by any particular theory, the present inventors believe that the rapid conversion of drug from the amorphous to the semi-ordered state leads to improved stability. Rapid conversion during treatment may cause the drug to become "trapped" in a semi-ordered state in small drug-rich regions that are separated from one another by drug-poor regions. In contrast, drug which is allowed to crystallize slowly, especially at lower temperatures, will tend to form large crystals which are in the lowest energy state, and hence lowest solubility state. Once a substantial portion of the drug converts to a semi-ordered state and forms drug-rich regions embedded or interspersed within the drug-poor, polymer-rich regions, the

mobility of the drug is greatly decreased due to (1) the reduced concentration of drug in the polymer-rich regions and (2) a decreased diffusion coefficient for the drug in the polymer. This decrease in the diffusion coefficient of the drug is particularly the case when the glass transition temperature of the amorphous drug is less than the glass transition temperature of the polymer. This reduced drug mobility prevents the drug from aggregating into larger regions of drug which may crystallize into larger, lower energy crystalline regions. The result is that the drug becomes trapped in a high-energy, semi-ordered state, which both stabilizes the drug and provides improved dissolution performance.

Where the composition is formed by treating a solid amorphous dispersion, the initial solid amorphous dispersion of the drug and concentration-enhancing polymer may be made according to any known process which results in at least a major portion (at least 60%) of the drug being in the amorphous state. Exemplary mechanical processes include milling and extrusion; melt processes include high temperature fusion, solvent modified fusion and melt-congeal processes; and solvent processes include non-solvent precipitation, spray coating and spray-drying. See, for example, U.S. Patent No. 5,456,923, U.S. Patent No. 5,939,099 and U.S. Patent No. 4,801,460 which describe formation of dispersions via extrusion processes; U.S. Patent No. 5,340,591 and U.S. Patent No. 4,673,564 which describe forming dispersions by milling processes; and U.S. Patent No. 5,684,040, U.S. Patent No. 4,894,235 and U.S. Patent No. 5,707,646 which describe the formation of dispersions via melt/congeal processes; and commonly assigned U.S. application Serial No. 09/131,019 filed August 7, 1998, U.S. provisional patent application 60/354,080 filed February 1, 2002, and U.S. provisional patent application 60/353,986 filed February 1, 2002, which describe spray-drying processes, the relevant disclosures of which are herein incorporated by reference.

While at least a major portion of the drug in the initial solid dispersion is amorphous, the initial solid amorphous dispersion may comprise an even greater amount of amorphous drug. The drug may be "substantially amorphous," meaning that the amount of the drug in crystalline form does not exceed about 25 wt%. Alternatively, the drug in the dispersion may be "almost completely amorphous," meaning that the amount of drug in the crystalline form does not exceed 10 wt%.

The amorphous drug in the initial solid amorphous dispersion may exist as a pure phase, as a solid solution of drug homogeneously distributed throughout the polymer or any combination of these states or those states that lie intermediate between them. The dispersion may be "substantially homogeneous" so that the amorphous drug is dispersed as homogeneously as possible throughout the polymer. As used herein, "substantially

homogeneous" means that the drug present in relatively pure amorphous domains within the solid dispersion is relatively small, on the order of less than 20%, and preferably less than 10% of the total amount of drug.

In one embodiment, the solid amorphous dispersion of drug and concentration-enhancing polymer may be formed via a melt-congeal or melt-extrusion process. Such processes are particularly suitable when the drug has a relatively low melting point, typically less than about 200°C and preferably less than about 150°C. In such processes, a molten mixture comprising the drug and concentration-enhancing polymer is cooled sufficiently fast such that the molten mixture solidifies to form a solid amorphous dispersion. By "molten mixture" is meant that the mixture comprising the drug and concentration-enhancing polymer is heated sufficiently that it becomes sufficiently fluid that the drug substantially disperses in one or more of the concentration-enhancing polymer and other excipients. Generally, this requires that the mixture be heated to about 10°C or more above the lower of the melting point of the lowest melting point component in the composition and the melting point of the drug. The drug can exist in the molten mixture as a pure phase, as a solution of drug homogeneously distributed throughout the molten mixture, or any combination of these states or those states that lie intermediate between them. The molten mixture may be substantially homogeneous so that the drug is dispersed as homogeneously as possible throughout the molten mixture. When the temperature of the molten mixture is below the melting point of both the drug and the concentration-enhancing polymer, the molten excipients, concentration-enhancing polymer, and drug are preferably sufficiently soluble in each other such that a substantial portion of the drug disperses in the concentration-enhancing polymer or excipients. It is often preferred that the mixture be heated above the lower of the melting point of the concentration-enhancing polymer and the drug.

Generally, the processing temperature may vary from 50°C up to about 200°C or higher, depending on the melting point of the drug and polymer, which is a function of the polymer grade selected. However, the processing temperature should not be so high that an unacceptably high level of degradation of the drug or polymer occurs. In some cases, the molten mixture should be formed under an inert atmosphere to prevent degradation of the drug and/or polymer at the processing temperature. When relatively high temperatures are used, it is often preferable to minimize the time that the mixture is at the elevated temperature to minimize degradation.

The molten mixture may also comprise an excipient that will reduce the melting temperature of the composition (either the drug and/or the polymer), allowing processing at lower temperature. When such excipients have low volatility and substantially remain in the

mixture upon solidification, they generally can comprise up to 30 wt% of the molten mixture. For example, a plasticizer may be added to the composition to reduce the melting temperature of the polymer. Examples of plasticizers include water, triethylcitrate, triacetin, and dibutyl sebacate. Volatile agents that dissolve or swell the polymer, such as acetone, water, methanol, and ethyl acetate, may also be added in low quantities to reduce the melting point of the composition. When such volatile excipients are added, at least a portion, up to essentially all, of such excipients may evaporate in the process of or following conversion of the molten mixture to a solid mixture. In such cases, the processing may be considered to be a combination of solvent processing and melt-congealing or melt-extrusion. Removal of such volatile excipients from the molten mixture can be accomplished by breaking up or atomizing the molten mixture into small droplets and contacting the droplets with a fluid such that the droplets both cool and lose all or part of the volatile excipient. Examples of other excipients that can be added to the composition to reduce the processing temperature include low molecular weight polymers or oligomers, such as polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, and poloxamers; fats and oils, including mono-, di-, and triglycerides; natural and synthetic waxes, such as carnauba wax, beeswax, microcrystalline wax, castor wax, and paraffin wax; long-chain alcohols, such as cetyl alcohol and stearyl alcohol; and long-chain fatty acids, such as stearic acid. As mentioned above, when the excipient added is volatile, it may be removed from the mixture while still molten or following solidification to form the solid amorphous dispersion.

Virtually any process may be used to form the molten mixture. One method involves melting the concentration-enhancing polymer in a vessel and then adding the drug to the molten polymer. Another method involves melting the drug in a vessel and then adding the concentration-enhancing polymer. In yet another method, a solid blend of the drug and concentration-enhancing polymer may be added to a vessel and the blend heated to form the molten mixture.

Once the molten mixture is formed, it may be mixed to ensure the drug is homogeneously distributed throughout the molten mixture. Such mixing may be done using mechanical means, such as overhead mixers, magnetically driven mixers and stir bars, planetary mixers, and homogenizers. Optionally, when the molten mixture is formed in a vessel, the contents of the vessel can be pumped out of the vessel and through an in-line or static mixer and then returned to the vessel. The amount of shear used to mix the molten mixture should be sufficiently high to ensure uniform distribution of the drug in the molten mixture. The molten mixture can be mixed from a few minutes to several hours, the mixing

time being dependent on the viscosity of the mixture and the solubility of the drug and any optional excipients in the concentration-enhancing polymer.

An alternative method of preparing the molten mixture is to use two vessels, melting the drug in the first vessel and the concentration-enhancing polymer in a second vessel. The two melts are then pumped through an in-line static mixer or extruder to produce the molten mixture that is then rapidly solidified.

Alternatively, the molten mixture can be generated using an extruder, such as a single-screw or twin-screw extruder, both well known in the art. In such devices, a solid feed of the composition is fed to the extruder whereby the combination of heat and shear forces produce a uniformly mixed molten mixture, which can then be sufficiently rapid solidified, to form the solid amorphous dispersion. The solid feed can be prepared using methods well known in the art for obtaining solid mixtures with high content uniformity. Alternatively, the extruder may be equipped with two feeders, allowing the drug to be fed to the extruder through one feeder and the polymer through the other. Other excipients to reduce the processing temperature as described above may be included in the solid feed, or in the case of liquid excipients, such as water, may be injected into the extruder using methods well-known in the art.

The extruder should be designed such that it produces a molten mixture with the drug uniformly distributed throughout the composition. The various zones in the extruder should be heated to appropriate temperatures to obtain the desired extrudate temperature as well as the desired degree of mixing or shear, using procedures well known in the art.

When the drug has a high solubility in the concentration-enhancing polymer, a lower amount of mechanical energy will be required to form the dispersion. In such cases, when the melting point of the undispersed drug is greater than the melting point of the undispersed concentration-enhancing polymer, the processing temperature may be below the melting temperature of the undispersed drug but greater than the melting point of the polymer, since the drug will dissolve into the molten polymer. When the melting point of the undispersed drug is less than the melting point of the undispersed concentration-enhancing polymer, the processing temperature may be above the melting point of the undispersed drug but below the melting point of the undispersed concentration-enhancing polymer since the molten drug will dissolve in the polymer or be absorbed into the polymer.

When the drug has a low solubility in the polymer, a higher amount of mechanical energy may be required to form the dispersion. Here, the processing temperature may need to be above the melting point of both the drug and the polymer. As mentioned above, alternatively, a liquid or low-melting point excipient may be added that promotes melting or

the mutual solubility of the concentration-enhancing polymer and drug. A high amount of mechanical energy may also be needed to mix the drug and the polymer to form a dispersion. Typically, the lowest processing temperature and an extruder design that imparts the lowest amount of mechanical energy (*e.g.*, shear) that produces a satisfactory dispersion (substantially amorphous and substantially homogeneous) is chosen in order to minimize the exposure of the drug to harsh conditions.

Once the molten mixture of drug and concentration-enhancing polymer is formed, the mixture should be solidified sufficiently rapidly so that it forms a solid amorphous dispersion. In cases where the drug is highly soluble in the polymer or other excipients, cooling may be relatively slow and still form a suitable dispersion. In cases where the drug solubility in the polymer and other excipients is low, it is preferred that the molten mixture be rapidly solidified. By "rapidly solidified" is meant that the molten mixture is solidified sufficiently fast such that substantial phase separation of the drug and polymer does not occur. Typically, when the concentration of drug is much greater than its solubility at ambient temperature, this means that the mixture should be solidified in less than about 10 minutes, preferably less than about 5 minutes, more preferably less than about 1 minute. If the mixture is not rapidly solidified, phase separation may occur, resulting in the formation of drug-rich phases and polymer-rich phases. Solidification often takes place primarily by cooling the molten mixture to at least about 10°C and preferably at least about 30°C below its melting point. As mentioned above, solidification can be additionally promoted by evaporation of all or part of one or more volatile excipients or solvents. To promote rapid cooling and evaporation of volatile excipients, the molten mixture is often formed into a high surface area shape such as a rod or fiber or droplets. For example, the molten mixture can be forced through one or more small holes to form long thin fibers or rods or may be fed to a device, such as an atomizer such as a rotating disk, that breaks the molten mixture up into droplets from 1 µm to 1 cm in diameter. The droplets are then contacted with a relatively cool fluid such as air or nitrogen to promote cooling and evaporation.

Another method for forming dispersions is by "solvent processing," which consists of dissolution of the drug and one or more polymers in a common solvent. "Common" here means that the solvent, which can be a mixture of compounds, will dissolve both the drug and the polymer(s). After both the drug and the polymer have been dissolved, the solvent is rapidly removed by evaporation or by mixing with a non-solvent. Exemplary processes are spray-drying, spray-coating (pan-coating, fluidized bed coating, etc.), and precipitation by rapid mixing of the polymer and drug solution with CO_2, water, or some other non-solvent. The solvent may be removed to form a solid dispersion which is substantially homogeneous.

As described previously, in such substantially homogeneous dispersions, the drug is dispersed as homogeneously as possible throughout the polymer and can be thought of as a solid solution of drug dispersed in the polymer(s).

The solvent may be removed through the process of spray-drying. The term spray-drying is used conventionally and broadly refers to processes involving breaking up liquid mixtures into small droplets (atomization) and rapidly removing solvent from the mixture in a container (spray-drying apparatus) where there is a strong driving force for evaporation of solvent from the droplets. The strong driving force for solvent evaporation is generally provided by maintaining the partial pressure of solvent in the spray-drying apparatus well below the vapor pressure of the solvent at the temperature of the drying droplets. This is accomplished by either (1) maintaining the pressure in the spray-drying apparatus at a partial vacuum (*e.g.*, 0.01 to 0.50 atm); (2) mixing the liquid droplets with a warm drying gas; or (3) both. In addition, at least a portion of the heat required for evaporation of solvent may be provided by heating the spray solution.

Solvents suitable for spray-drying may be any compound in which the drug and polymer are mutually soluble. Preferably, the solvent is also volatile with a boiling point of 150°C or less. In addition, the solvent should have relatively low toxicity and be removed from the dispersion to a level that is acceptable according to The International Committee on Harmonization (ICH) guidelines. Removal of solvent to this level may require a processing step such as tray-drying subsequent to the spray-drying or spray-coating process. Preferred solvents include alcohols such as methanol, ethanol, n-propanol, iso-propanol, and butanol; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone and methyl iso-butyl ketone; esters such as ethyl acetate and propylacetate; and various other solvents such as acetonitrile, methylene chloride, toluene, and 1,1,1-trichloroethane. Lower volatility solvents such as dimethyl acetamide or dimethylsulfoxide can also be used. Mixtures of solvents, such as 50% methanol and 50% acetone, can also be used, as can mixtures with water as long as the polymer and drug are sufficiently soluble to make the spray-drying process practicable.

Generally, the temperature and flow rate of the drying gas is chosen so that the polymer/drug-solution droplets are dry enough by the time they reach the wall of the apparatus that they are essentially solid, and so that they form a fine powder and do not stick to the apparatus wall. The actual length of time to achieve this level of dryness depends on the size of the droplets. Droplet sizes generally range from 1 μm to 1000 μm in diameter, with 5 μm to 200 μm being more typical. The large surface-to-volume ratio of the droplets and the large driving force for evaporation of solvent leads to solidification times, the time required for sufficient solvent to be removed such that at least the surface of the droplet

to become solid, of a few seconds or less, and more typically less than 0.1 second. Solidification times should be less than 100 seconds, preferably less than a few seconds, and more preferably less than 1 second. In general, to achieve this rapid solidification of the drug/polymer solution, it is preferred that the average size of droplets formed during the spray-drying process are less than about 200 μm in diameter. The resultant solid particles thus formed generally have an average diameter of less than about 200 μm.

Spray-drying processes and spray-drying equipment are described generally in Perry's *Chemical Engineers' Handbook*, Sixth Edition (R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney, eds.) McGraw-Hill Book Co. 1984, pages 20-54 to 20-57. More details on spray-drying processes and equipment are reviewed by Marshall "Atomization and Spray-Drying," 50 *Chem. Eng. Prog. Monogr. Series* 2 (1954).

In order for the drug to convert to a semi-ordered state, a minimum concentration of drug must be present in the initial solid amorphous dispersion. The drug must be present in a sufficient amount so that the drug is supersaturated in the initial solid amorphous dispersion at the treatment conditions. The drug concentration in the initial solid amorphous dispersion must be at least 1.25-fold the solubility of the drug in the dispersion at the treatment conditions. This is because the amount of drug that may be converted to the semi-ordered state by treatment is generally limited to the amount of drug in excess of the solubility of the drug in the initial solid amorphous dispersion at the treatment conditions. Thus, for example, if the drug has a solubility in the initial solid amorphous dispersion of 5 wt% at the treatment conditions, then the initial solid amorphous dispersion must have a drug concentration of at least 1.25-fold the solubility, or 6.25 wt% at the same conditions. In this example, 20% of the total drug ((6.25 wt%-5.0 wt%)/ 6.25 wt%) may be converted to the semi-ordered state. As it is generally preferable for a greater fraction of drug to be converted to the semi-ordered state, more preferably, the drug concentration in the initial solid amorphous dispersion is at least 2-fold, and even more preferably at least 4-fold, the solubility of the drug in the initial solid amorphous dispersion at the treatment conditions.

The initial solid amorphous dispersion may be treated to convert at least a portion of the drug to the semi-ordered state by heating to increase the mobility of the drug in the dispersion. The temperature of the initial solid amorphous dispersion may be raised to be close to or greater than the glass transition temperature of the dispersion under the treatment conditions. In general, it is desired that T_g/T is less than or equal to about 1.0, where T_g is the glass transition temperature of the initial solid amorphous dispersion at the treatment conditions in Kelvin, and T is the treatment condition temperature in Kelvin. For example, where the treatment conditions are at 75% relative humidity and where the glass

transition temperature of the initial solid amorphous dispersion at 75% relative humidity is 380 K, the temperature of the treatment conditions should be greater than about 380 K.

In some cases, it may be necessary to use a higher temperature to achieve a sufficiently rapid conversion of drug from the amorphous to semi-ordered state. In general, the temperature of the treatment conditions is usually chosen to be about 10 K, 20 K or up to 40 K greater than the glass transition temperature of the initial solid amorphous dispersion at the treatment conditions. The temperature T may be chosen such that T_g/T is less than 0.98, less than 0.95, or even less than 0.90. The temperature of the treatment conditions, however, should not be so high as to cause the drug or polymer to chemically degrade to an unacceptable degree.

The dispersions may be heated using any conventional equipment for heating pharmaceutical compositions. Thus, the dispersions may be heated by use of warm air, warm inert gas (such as nitrogen), heated enclosures, infra red lamps, microwave heating, drying ovens, fluidized beds, etc.

The initial solid amorphous dispersion may also be treated by exposure to a mobility enhancing agent. The mobility enhancing agent increases the mobility of the drug in the initial solid amorphous dispersion to allow the drug to diffuse relatively rapidly within the dispersion. The mobility enhancing agent may be either a liquid or vapor. The mobility enhancing agent should be capable of plasticizing the polymer, or lowering the glass transition temperature of the dispersion. However, the mobility enhancing agent should not cause the drug to become too soluble in the dispersion so as to cause the drug concentration in the dispersion to drop below the minimum concentration described above. The mobility enhancing agent lowers the glass transition temperature of the dispersion, thus increasing the mobility of the drug in the dispersion. Suitable mobility enhancing agents include water, methanol, ethanol, propanol, butanol, carbon dioxide, acetone, methylethyl ketone, methyl iso-butyl ketone, acetonitrile, tetrahydrofuran, ethyl acetate, methylene chloride, toluene, and 1,1,1-trichloroethane , as well as mixtures of such materials.

One preferred mobility enhancing agent is water. Without wishing to be bound by any particular theory, it is believed that exposure of the initial solid amorphous dispersion to water (liquid or vapor) may facilitate the formation of semi-ordered regions of drug. This is particularly true for drugs which are relatively hydrophobic, that is, have a Clog P that is greater than about 2 to 3. By Clog P is meant the base 10 logarithm of the ratio of the drug solubility in octanol to the drug solubility in water.

This facilitation of conversion of drug to the semi-ordered state may be due to: (1) a reduction in the solubility of the drug in the dispersion polymer or other excipients; (2) a

reduction in the T_g of the dispersion and an associated increase in the drug mobility; or (3) both (1) and (2).

Often, it is desirable to treat the initial solid amorphous dispersion by both exposure to a mobility-enhancing agent and heating to an elevated temperature. In such cases, the temperature may be less than that required in the absence of the mobility-enhancing agent as the mobility-enhancing agent generally decreases the T_g of the dispersion.

The treatment conditions in the process are chosen so that the drug "converts relatively rapidly" to the semi-ordered state. By "converts relatively rapidly," is generally meant that it is preferable that the conversion takes place at least within one week and more preferably within one day. Therefore, the maximum conversion rate of drug from amorphous to semi-ordered state should have a value of at least about 0.25 wt%/hr, preferably at least about 1.7wt%/hr, more preferably at least about 4 wt%/hr, and even more preferably at least about 6 wt%/hr. It is to be understood that the conversion rate changes over time and may be less than the maximum rate at other times, particularly toward the end of the treatment process. In one aspect, at least 40 wt% of the drug converts from amorphous to the semi-ordered state within 48 hours, and more preferably within 24 hours. In another aspect, at least 50 wt% of the drug converts to the semi-ordered state within 48 hours, and more preferably within 24 hours.

The rate at which drug becomes semi-ordered is dependent on a multitude of factors. The use of initial solid dispersions with a relatively high drug concentration relative to the drug solubility in the dispersion at the treatment conditions generally leads to a faster conversion rate, presumably due to the increased concentration driving force for drug to diffuse and convert to the semi-ordered state. For example, a dispersion composed of 25 wt% drug in a polymer excipient matrix in which it has a solubility of 5 wt% will generally convert to a semi-ordered state at a faster rate than a dispersion composed of 10 wt% drug treated at the same treatment conditions. This is particularly true when the drug has a lower T_g than the polymer. In addition, the dispersion composed of 25 wt% drug and drug solubility in the dispersion matrix of 5 wt% will generally convert to the semi-ordered state more rapidly than an analogous dispersion composed of 25 wt% of the same drug but a solubility in the dispersion matrix of 15 wt%. The conditions chosen for treatment also strongly affect the rate of conversion to the semi-ordered state of the drug-rich regions with a smaller T_g/T value leading to faster kinetics of ordering. For example, since the T_g of a material generally decreases with increasing water content and the water content of a material will increase with increasing relative humidity, treating a composition at 50°C and 70% relative humidity will generally lead to a faster rate of conversion to the semi-ordered

state than treating the same composition at 50°C and 50% relative humidity. If the conversion rate is too slow, the drug will form into large crystals, and will have the characteristics of the drug in its lowest solubility, bulk crystalline form.

The treatment conditions may occur during any suitable process or within any environment which exposes the initial dispersion to elevated temperature or a mobility enhancing agent, or both, for a sufficient period of time. One method is to place the initial solid amorphous dispersion in a controlled environment that simultaneously exposes the dispersion to a vapor of the mobility enhancing agent and elevated temperature. For example, a solid amorphous dispersion may be placed in a sealed chamber having a water content equivalent to an initial relative humidity of 50% and elevated temperature chosen as described above. The solid amorphous dispersion is stored in the sealed chamber for a sufficient period of time to convert at least a portion of the drug to a semi-ordered state. Preferably, the dispersion remains in the sealed chamber until the fraction of drug in the semi-ordered state ceases to increase substantially. The temperature may be held constant throughout the treatment process or may be varied during the treatment process.

Alternatively, the dispersion may be exposed to the controlled environment for treatment using conventional processing equipment or during any one of several conventional processing steps. For example, the treatment may occur in a tray drier during tray drying. As yet another alternative, a fluidized bed may be used in which hot gas is flowed through the bed. The gas may be air, nitrogen, or another gas. The gas may be dry or humidified. When the gas is dry, the bed is sprayed with a mobility enhancing agent such as water. As yet another example, a heated rotary drum may be used in which a mobility enhancing agent is sprayed into or onto the drum. As yet another alternative, a high shear granulator may be used.

An alternative method to treat the dispersions is a two step process in which the initial solid amorphous dispersion is first treated with a mobility enhancing agent in either liquid or vapor form and then heated. For example, a solid amorphous dispersion may be placed in a sealed environment, into which water is added, for example, by spraying liquid water droplets, sprayed, and then heated. An example of such a process is treatment within a high shear granulator containing the solid dispersion, in which liquid water is first sprayed into the granulator, and in which the dispersion is then heated using microwaves.

Yet another method for treating dispersions is during an extrusion process. A solid amorphous dispersion of the drug may be fed into an extruder. A mobility-enhancing agent, such as water may also be injected into the extruder, generally at a point following formation of a dispersion. The extruder may have heated zones, which control the temperature of the

dispersion as it passes through the extruder. Generally, a mixture of drug, dispersion polymer, and alternatively additives, is fed to the extruder in which heat, mixing, and shear convert the mixture to a dispersion. At this point, a mobility-enhancing agent may optionally be fed to the extruder and the dispersion may then pass through heated zones which first cause the drug to convert to a semi-ordered state, and then which allow the mobility-enhancing agent to evaporate and cool the resulting mixture.

Alternatively, the drug and polymer may be fed as raw materials into an extruder. The first zone of the extruder may have a temperature greater than the melting temperature of the drug and perhaps the polymer to form a melt of the drug and polymer. The next zone of the extruder may have a temperature that is between the melt temperature of the drug and the glass transition temperature of the dispersion so as to convert the drug to a semi-ordered state. The final zone of the extruder may have a temperature low enough to quench the mixture so as to form a composition of the drug in the semi-ordered state and polymer-rich material.

Yet another method for treating dispersions involves forming the initial solid amorphous dispersions through solvent processing under conditions which cause the drug to convert to a semi-ordered state. For example, a solution of drug and polymer in a solvent may be spray dried into a spray drier to initially form an amorphous dispersion. The dispersion typically retaining a portion of the solvent, may then pass through a heated zone within the spray drier which causes the drug to convert to a semi-ordered state. Depending on the solvent used during spray drying and the spray drying conditions, additional solvent may be sprayed into the heated zone. The resulting particles are then collected and dried. Each of the particles comprises drug in the semi-ordered state and polymer.

Alternatively, a solution of drug, polymer, and optionally additives in a solvent may be formed and then the solution may be subjected to conditions that cause the drug to be at a concentration that exceeds its solubility, thereby initiating nucleation of solid drug particles. This solution may then be spray dried as described above.

LOW-SOLUBILITY DRUGS

The drug is a "low-solubility drug," meaning that the drug may be either "substantially water-insoluble," which means that the drug has a minimum aqueous solubility at physiologically relevant pH (e.g., pH 1-8) of less than 0.01 mg/mL, "sparingly water-soluble," that is, has an aqueous solubility up to about 1 to 2 mg/mL, or even low to moderate aqueous-solubility, having an aqueous-solubility from about 1 mg/mL to as high as about 20 to 40 mg/mL. In general, it may be said that the drug has a dose-to-aqueous solubility ratio

greater than 10 mL, and more typically greater than 100 mL, where the drug solubility (mg/mL) is the minimum value observed in any physiologically relevant aqueous solution (*e.g.*, those with pH values between 1 and 8) including USP simulated gastric and intestinal buffers, and dose is in mg. The dose-to-aqueous-solubility-ratio may be determined by simply dividing the dose (in mg) by the aqueous solubility (in mg/mL).

This invention has particular utility for drugs that have a strong tendency to crystallize. A measure of the tendency to crystallize is the difference between the melting point of the crystalline state, T_m, and the glass-transition temperature of the drug in the amorphous state, T_g. Thus, preferred drugs will have a T_m-T_g value greater than about 70°C, preferably greater than about 80°C, and more preferably greater than about 90°C. Another measure of the tendency of the drug to crystallize is the T_m/T_g value, where both T_m and T_g are measured in Kelvin. Preferred drugs will have a T_m/T_g value of at least 1.3, more preferably at least 1.4, and even more preferably at least 1.5.

Preferred classes of drugs include, but are not limited to, antihypertensives, antianxiety agents, anticlotting agents, anticonvulsants, blood glucose-lowering agents, decongestants, antihistamines, antitussives, antineoplastics, beta blockers, anti-inflammatories, antipsychotic agents, cognitive enhancers, anti-atherosclerotic agents, cholesterol-reducing agents, antiobesity agents, autoimmune disorder agents, anti-impotence agents, antibacterial and antifungal agents, hypnotic agents, anti-Parkinsonism agents, anti-Alzheimer's disease agents, antibiotics, anti-depressants, and antiviral agents, glycogen phosphorylase inhibitors, and cholesterol esterase transfer protein inhibitors.

Each named drug should be understood to include the neutral form of the drug and pharmaceutically forms thereof. By "pharmaceutically acceptable forms" is meant any pharmaceutically acceptable derivative or variation, including stereoisomers, stereoisomer mixtures, enantiomers, solvates, hydrates, isomorphs, polymorphs, tautomers, salt forms, and prodrugs. Specific examples of antihypertensives include prazosin, nifedipine, amlodipine besylate, trimazosin and doxazosin; specific examples of a blood glucose-lowering agent are glipizide and chlorpropamide; a specific example of an anti-impotence agent is sildenafil and sildenafil citrate; specific examples of antineoplastics include chlorambucil, lomustine and echinomycin; a specific example of an imidazole-type antineoplastic is tubulazole; a specific example of an anti-hypercholesterolemic is atorvastatin and atorvastatin calcium; specific examples of anxiolytics include hydroxyzine hydrochloride and doxepin hydrochloride; specific examples of anti-inflammatory agents include betamethasone, prednisolone, aspirin, piroxicam, valdecoxib, carprofen, celecoxib, flurbiprofen and (+)-N-{4-[3-(4-fluorophenoxy)phenoxy]-2-cyclopenten-1-yl}-N-hyroxyurea; a

specific example of a barbiturate is phenobarbital; specific examples of antivirals include acyclovir, nelfinavir, and virazole; specific examples of vitamins/nutritional agents include retinol and vitamin E; specific examples of beta blockers include timolol and nadolol; a specific example of an emetic is apomorphine; specific examples of a diuretic include chlorthalidone and spironolactone; a specific example of an anticoagulant is dicumarol; specific examples of cardiotonics include digoxin and digitoxin; specific examples of androgens include 17-methyltestosterone and testosterone; a specific example of a mineral corticoid is desoxycorticosterone; a specific example of a steroidal hypnotic/anesthetic is alfaxalone; specific examples of anabolic agents include fluoxymesterone and methanstenolone; specific examples of antidepression agents include sulpiride, [3,6-dimethyl-2-(2,4,6-trimethyl-phenoxy)-pyridin-4-yl]-(1-ethylpropyl)-amine, 3,5-dimethyl-4-(3'-pentoxy)-2-(2',4',6'-trimethylphenoxy)pyridine, pyroxidine, fluoxetine, paroxetine, venlafaxine and sertraline; specific examples of antibiotics include carbenicillin indanylsodium, bacampicillin hydrochloride, troleandomycin, doxycyline hyclate, ampicillin and penicillin G; specific examples of anti-infectives include benzalkonium chloride and chlorhexidine; specific examples of coronary vasodilators include nitroglycerin and mioflazine; a specific example of a hypnotic is etomidate; specific examples of carbonic anhydrase inhibitors include acetazolamide and chlorzolamide; specific examples of antifungals include econazole, terconazole, fluconazole, voriconazole, and griseofulvin; a specific example of an antiprotozoal is metronidazole; specific examples of anthelmintic agents include thiabendazole and oxfendazole and morantel; specific examples of antihistamines include astemizole, levocabastine, cetirizine, decarboethoxyloratadine and cinnarizine; specific examples of antipsychotics include ziprasidone, olanzepine, thiothixene hydrochloride, fluspirilene, risperidone and penfluridole; specific examples of gastrointestinal agents include loperamide and cisapride; specific examples of serotonin antagonists include ketanserin and mianserin; a specific example of an anesthetic is lidocaine; a specific example of a hypoglycemic agent is acetohexamide; a specific example of an anti-emetic is dimenhydrinate; a specific example of an antibacterial is cotrimoxazole; a specific example of a dopaminergic agent is L-DOPA; specific examples of anti-Alzheimer's Disease agents are THA and donepezil; a specific example of an anti-ulcer agent/H2 antagonist is famotidine; specific examples of sedative/hypnotic agents include chlordiazepoxide and triazolam; a specific example of a vasodilator is alprostadil; a specific example of a platelet inhibitor is prostacyclin; specific examples of ACE inhibitor/antihypertensive agents include enalaprilic acid, quinapril and lisinopril; specific examples of tetracycline antibiotics include oxytetracycline and minocycline; specific examples of macrolide antibiotics include

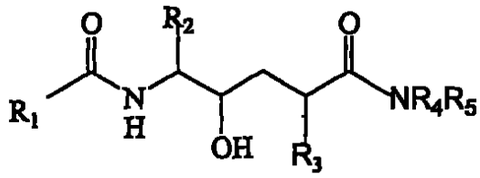
erythromycin, clarithromycin, and spiramycin; a specific example of an azalide antibiotic is azithromycin; specific examples of glycogen phosphorylase inhibitors include [R-(R*S*)]-5-chloro-N-[2-hydroxy-3-(methoxymethylamino)-3-oxo-1-(phenylmethyl)propyl-1H-indole-2-carboxamide and 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl-)-3-oxypropyl]amide; and specific examples of cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors include [2R,4S] 4-[(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid ethyl ester, [2R,4S] 4-[acetyl-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzyl)-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester, [2R, 4S] 4-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-benzyl)-methoxycarbonyl-amino]-2-ethyl-6-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid isopropyl ester.

The present invention is particularly advantageous for the class of drugs which are both acid-sensitive and low-solubility. Exemplary acid-sensitive, low-solubility drugs include (+)-N-{3-[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]-2-cyclopenten-1-yl}-N-hydroxyurea; omeprazole; etoposide; famotidine; erythromycin; quinapril; lansoprazole; and progabide; as well as CCR1 inhibitors such as quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-3-fluorobenzyl-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]amide and quinoxaline-2-carboxylic acid [1-benzyl-4-(4,4-difluoro-1-hydroxy-cyclohexyl)-2-hydroxy-4-hydroxycarbamoyl-butyl]-amide.

The invention is useful for improving the intrinsic dissolution rate of compounds selected from the following. The intrinsic dissolution rate is defined as the rate of dissolution of a pure pharmaceutical active ingredient when conditions such as surface area, agitation-stirring speed, pH and ionic-strength of the dissolution medium are kept constant. Intrinsic dissolution rate is further defined as being measured in water at 37°C using a USP II dissolution apparatus equipped with a Wood's apparatus (Wood, JH; Syarto, JE and Letterman, H: J.Pharm. Sci. 54 (1965), 1068) with a stirring speed of 50 rpm. The intrinsic dissolution rate is defined in terms of mg of drug dissolved per minute from a unit surface area, therefore, the intrinsic dissolution rate is referred to in units of mg/min-cm^2.

The compositions and methods of the invention are particularly useful for compounds with an intrinsic dissolution rate of preferably less than 0.1 mg/min-cm^2 and more preferably with less than 0.05 mg/min-cm^2.

The compositions of the present invention are particularly useful for selective inhibitors of MIP-1 binding to its receptor CCR1 found on inflammatory and imunomoduatory cells (preferably leukocytes and lymphocytes). One class of CCR1 inhibitors that finds utility with the present invention consists of dihydroxyhexanoic acid derivatives having the Formula CCR1-I



CCR1-I

R_1 is (C_2-C_9)heteroaryl optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylHN-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl;

R_2 is phenyl-(CH_2)$_m$-, naphthyl-(CH_2)$_m$-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(CH_2)$_m$-, (C_1-C_6)alkyl or (C_2-C_9)heteroaryl-(CH_2)$_m$-, wherein each of said phenyl, naphthyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl or (C_2-C_9)heteroaryl moieties of said phenyl-(CH_2)$_m$-, naphthyl-(CH_2)$_m$-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(CH_2)$_m$- or (C_2-C_9)heteroaryl-(CH_2)$_m$- groups may optionally be substituted with one, two, or three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, CN, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-

(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylHN-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3-, phenyl, phenoxy, benzyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl;

R_3 is hydrogen, (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl-$(CH_2)_n$-, (C_2-C_9)heterocycloalkyl-$(CH_2)_n$-, (C_2-C_9)heteroaryl-$(CH_2)_n$- or aryl-$(CH_2)_n$-;

wherein said R_3 (C_1-C_{10})alkyl group may optionally be substituted with one or more substituents, independently selected from hydrogen, halo, CN, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl,(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylHN-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$ N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl; and wherein any of the carbon-carbon single bonds of said (C_1-C_{10})alkyl may optionally be replaced by a carbon-carbon double bond;

wherein the (C_3-C_{10})cycloalkyl moiety of said R_3 (C_3-C_{10})cycloalkyl-$(CH_2)_n$- group may optionally be substituted by one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl,(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl

HN-SO_2-(C_1-C_8)alkyl, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$N-SO_2-(C_1-C_8)alkyl, CF_3SO_3-, (C_1-C_8)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl;

wherein the (C_2-C_9)heterocycloalkyl moiety of said R_3 (C_2-C_9)heterocycloalkyl-(CH_2)$_n$- group may contain from one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur, oxygen, >S(=O), >SO_2 or >NR^6, wherein said (C_2-C_9)heterocycloalkyl moiety of said (C_2-C_9)heterocycloalkyl-(CH_2)$_n$- group may optionally be substituted on any of the ring carbon atoms capable of forming an additional bond (preferably one to three substituents per ring) with a substituent independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_8)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl(O=C)-, (C_1-C_8)alkyl(O=C)-(C_1-C_8)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_8)alkylamino, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$amino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$amino(C_1-C_8)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-NH-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$N-(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_8)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_8)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_8)alkyl](C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylHN-SO_2-(C_1-C_8)alkyl, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$N-SO_2-(C_1-C_8)alkyl, CF_3SO_3-, (C_1-C_8)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl;

wherein the (C_2-C_9)heteroaryl moiety of said R_3 (C_2-C_9)heteroaryl-(CH_2)$_n$- group may contain from one to three heteroatoms independently selected from nitrogen, sulfur or oxygen, wherein said (C_2-C_9)heteroaryl moiety of said (C_2-C_9)heteroaryl-(CH_2)$_n$- group may optionally be substituted on any of the ring carbon atoms capable of forming an additional bond (preferably one to three substituents per ring) with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C_1-C_8)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkoxy, (C_1-C_8)alkoxy(C_1-C_8)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_8)alkyl,(C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_8)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_8)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl(O=C)-, (C_1-C_8)alkyl(O=C)-(C_1-C_8)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_8)alkylamino, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$amino, amino(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkylamino(C_1-C_8)alkyl, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$amino(C_1-C_8)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_8)alkyl-NH-(C=O)-, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, [(C_1-C_8)alkyl]$_2$N-(C=O)-(C_1-C_8)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_8)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_8)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_8)alkyl](C_1-C_8)alkyl, (C_1-C_8)alkyl-S-, (C_1-C_8)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-, (C_1-C_8)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_8)alkyl,

(C_1-C_6)alkylHN-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl$, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl; and

wherein said aryl moiety of said R_3 aryl-$(CH_2)_n$- group is optionally substituted phenyl or naphthyl, wherein said phenyl and naphthyl may optionally be substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl,(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N$-(C=O)-, $H_2N(C=O)-(C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, $H_2N-SO_2-(C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_6)alkyl HN-$SO_2-(C_1-C_6)$alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl$, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl;

or R_3 and the carbon to which it is attached form a five to seven membered carbocyclic ring, wherein any of the carbon atoms of said five membered carbocyclic ring may optionally be substituted with a substituent selected from the group consisting of hydrogen, halo, CN, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl,(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N$-(C=O)-, $H_2N(C=O)-(C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-(C_1-C_6)$alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, $H_2N-SO_2-(C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_6)alkyl HN-$SO_2-(C_1-C_6)$alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl$, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl; wherein one of the carbon-carbon bonds of said five to seven membered carbocyclic ring may optionally be fused to an optionally substituted phenyl ring, wherein said substituents may be independently selected from hydrogen, halo, CN, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl,

(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl,(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-, $H_2N(C=O)$-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylHN-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl, and (C_2-C_6)heteroaryl;

R_4 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C=O)-, (C_3-C_{10})cycloalkyl-(CH_2)$_q$-, (C_2-C_6)heterocycloalkyl-(CH_2)$_q$-, (C_2-C_6)heteroaryl-(CH_2)$_q$-, phenyl-(CH_2)$_q$-, or naphthyl-(CH_2)$_q$-; wherein said (C_2-C_6)heterocycloalkyl, (C_2-C_6)heteroaryl, phenyl and naphthyl groups may be optionally substituted with one or two substituents from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkyl(O=C)-, (C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$ amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino (C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-, $H_2N(C=O)$-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylHN-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, [(C_1-C_6)alkyl]$_2$N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_6)heterocycloalkyl, and (C_2-C_6)heteroaryl;

R_5 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or amino; or

R_4 and R_5 together with the nitrogen atom to which they are attached form a (C_2-C_6)heterocycloalkyl group optionally substituted with one or two substituents selected from the group consisting of hydrogen, halogen, cyano, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, hydroxy-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl, HO-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-, HO-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-, (C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-, H(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6) alkyl(O=C)-,

(C_1-C_6)alkyl(O=C)-(C_1-C_6)alkyl, NO_2, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ amino, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino (C_1-C_6)alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$amino(C_1-C_6)alkyl, H_2N-(C=O)-, (C_1-C_6)alkyl-NH-(C=O)-, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N$-(C=O)-, $H_2N(C=O)$-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-HN(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N$-(C=O)-(C_1-C_6)alkyl, H(O=C)-NH-, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[NH](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N(C_1-C_6)alkyl](C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkyl-S-, (C_1-C_6)alkyl-(S=O)-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-, (C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylHN-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N$-SO_2-(C_1-C_6)alkyl, CF_3SO_3-, (C_1-C_6)alkyl-SO_3-, phenyl, (C_3-C_{10})cycloalkyl, (C_2-C_9)heterocycloalkyl, and (C_2-C_9)heteroaryl;

g is an integer from zero to four;

m is 0, 1, 2, 3, or 4;

n is an integer from zero to six; and

q is 0, 1, 2, 3, or 4;

with the proviso that when one of R_4 or R_5 is hydrogen, and the other of R_4 or R_5 is (C_1-C_6)alkyl; R_2 is (C_3-C_{10})cycloalkyl or isopropyl and R_3 is (C_3-C_6)alkyl, phenyl, methylvinyl, dimethylvinyl, halovinyl, hydroxy(C_1-C_3)alkyl or amino(C_1-C_4)alkyl then R_1 must be other than indol-5-yl, 6-azaindol-2-yl, 2,3-dichloro-pyrrol-5-yl, 4-hydroxyquinolin-3-yl, 2-hydroxyquinoxalin-3-yl, 6-azaindolin-3-yl, or optionally substituted indol-2 or 3-yl; and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Unless otherwise indicated, the alkyl and alkenyl groups referred to herein, as well as the alkyl moieties of other groups referred to herein (e.g., alkoxy), may be linear or branched, and they may also be cyclic (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl) or be linear or branched and contain cyclic moieties. Such alkyl and alkoxy groups may be substituted with one, two or three halogen and/or hydroxy atoms, preferably fluorine atoms.

Unless otherwise indicated, "halogen" and "halide" includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

"(C_3-C_{10})cycloalkyl" when used herein refers to cycloalkyl groups containing zero to two levels of unsaturation such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, 1,3-cyclohexadiene, cycloheptyl, cycloheptenyl, bicyclo[3.2.1]octane, norbornanyl, and the like.

"(C_2-C_9)heterocycloalkyl" when used herein refers to pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, thiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, methylenedioxyl, chromenyl, isoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidinyl, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, thiomorpholinyl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl,

1,3-tetrahydrothiazin-3-yl, tetrahydrothiadiazinyl, morpholinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromanyl, and the like. One of ordinary skill in the art will understand that the connection of said (C_2-C_9)heterocycloalkyl rings is through a carbon or a sp^3 hybridized nitrogen heteroatom.

"(C_2-C_9)heteroaryl" when used herein refers to furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]thiophenyl, 5, 6, 7, 8-tetrahydro-quinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, isothianaphthenyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzoxazinyl, and the like. One of ordinary skill in the art will understand that the connection of said (C_2-C_9)heterocycloalkyl rings is through a carbon atom or a sp^3 hybridized nitrogen heteroatom.

"Aryl" when used herein refers to phenyl or naphthyl.

"Protected amine" and "protected amino" refers to an amine group with one of the hydrogen atoms replaced with a protecting group (P). Any suitable protecting group may be used for amine protection. Suitable protecting groups include carbobenzyloxy, t-butoxy carbonyl (BOC) or 9-fluorenyl-methylenoxy carbonyl.

By "pharmaceutically acceptable" is meant a material that is not biologically or otherwise undesirable, i.e., the material may be administered to an individual along with the selected compound without causing any undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the other components of the pharmaceutical composition in which it is contained.

The term "subject" is meant an individual. Preferably, the subject is a mammal such as a primate, and more preferably, a human. Thus, the "subject" can include domesticated animals, livestock, and laboratory animals.

In general, "effective amount" or "effective dose" means the amount needed to achieve the desired result or results (treating or preventing the condition). One of ordinary skill in the art will recognize that the potency and, therefore, an "effective amount" can vary for the various compounds used in the invention. One skilled in the art can readily assess the potency of the compounds.

Compounds of Formula CCR1-I and their methods of manufacture are disclosed in commonly assigned United States Patent Application Serial No. 09/380,269, filed February

5, 1998, United States Patent Application Serial No. 09/403,218, filed January 18, 1999, PCT Publication No. WO98/38167, and PCT Publication No. WO99/40061, all of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes.

In a preferred embodiment, the CCR1 inhibitor is selected from one of the following compounds of Formula CCR1-I:

quinoxaline-2-carboxylic acid 4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-chloro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

7,8-difluoro-quinoline-3-carboxylic acid (1S)-benzyl-4(R)-carbamoyl-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl)-amide;

6,7,8-trifluoro-quinoline-3-carboxylic acid (1(S)-benzyl-4(R)-carbamoyl-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid (1(S)-benzyl-2(S),7-dihydroxy-4(R)-hydroxycarbamoyl-7-methyl-octyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(2-chloro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(2-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-4(R)-hydroxycarbamoyl-7-methyl-octyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(2-fluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-(3,4-difluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-4(R)-hydroxycarbamoyl-7-methyl-octyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-(3,4-difluoro-benzyl)-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid (4(R)-carbamoyl-2(S),7-dihydroxy-7-methyl-1(S)-naphthalen-1-ylmethyl-octyl)-amide;

7,8-difluoro-quinoline-3-carboxylic acid 1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-methylcarbamoyl-octyl)-amide;

8-fluoro-quinoline-3-carboxylic acid 1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-methylcarbamoyl-octyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-7-fluoro-1-(3(S)-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1-(2(S)-fluoro-benzyl)-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(S)-carbamoyl-4(S)-(2,6-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-2(S)-hydroxy-butyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid 1(S)-benzyl-4(R)-carbamoyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid 1(S)-benzyl-5-cyclohexyl-2(S)-hydroxy-4(R)-methylcarbamoyl-pentyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid 1(S)-cyclohexylmethyl-2(S)-hydroxy-7-methyl-4(R)-methylcarbamoyl-octyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-4(S)-hydroxycarbamoyl-4-(1-hydroxy-4-methyl-cyclohexyl)-butyl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(S)-(4,4-difluoro-1-hydroxy-cyclohexyl)-2(S)-hydroxy-4-hydroxycarbamoyl-but yl]-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid [1(S)-benzyl-4(S)-carbamoyl-4(S)-(4,4-difluoro-cyclohexyl)-2(S)-hydroxy-butyl]-amide;

quinoline-3-carboxylic acid (1(S)-benzyl-4(S)-carbamoyl-4-cyclohexyl-2(S)-hydroxy-butyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid (4(R)-carbamoyl-2(S)-hydroxy-7-methyl-1(S)-thiophen-2-ylmethyl-octyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid 1(S)-benzyl-4(R)-carbamoyl-7-chloro-2(S)-hydroxy-oct-6-enyl)-amide;

quinoxaline-2-carboxylic acid 1(S)-benzyl-4(R)-carbamoyl-2(S)-hydroxy-5-phenyl-pentyl)-amide;

N-1(S)-benzyl-4(R)-carbamoyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl)-5,6-dichloro-nicotinamide;

quinoxaline-2-carboxylic acid (4(R)-carbamoyl-2(S)-hydroxy-7-methyl-1(S)-thiazol-4(R)-ylmethyl-octyl)-amide;

benzothiazole-2-carboxylic acid 1(S)-benzyl-4(R)-carbamoyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide; and

benzofuran-2-carboxylic acid 1(S)-benzyl-4(R)-carbamoyl-7-fluoro-2(S)-hydroxy-7-methyl-octyl)-amide.

In another embodiment, the compound of formula Ia-1 is quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, which has been discovered to have at least six crystalline forms, A, B, C, D, E and F.

The crystalline Forms A-F may be prepared using any suitable method. Form A is a hemihydrate and as such, has approximately 1.5% water by weight. Forms B, C, D, E and F

are all substantially anhydrous. Crystallization of the free base from a solvent system is carried out at a temperature from about 20°C to about the solvent reflux temperature.

Form B may be formed by crystallizing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base in a solvent such as methylene chloride, methanol, or mixtures thereof. A solvent, such as methanol, is substantially removed in distillation and the product is crystallized therefrom. Preferably, the crystallization occurs from about room temperature to about 45°C. The crystallized product may be collected using any suitable method, including filtration and centrifugation. The collected crystallized product is then dried, preferably under vacuum at a temperature from about room temperature to about 45°C.

Form A may be formed by recrystallizing Forms B, C, D or F in isopropyl ether, toluene, tetrahydrofuran, isopropanol, ethanol, acetone, methanol, methyl ethyl ketone, water, or mixtures thereof at about room temperature to about 45°C. The presence of water in the crystallization medium facilitate conversion from anhydrous form B, C, D or F to form A.

Forms C and D may be formed by crystallizing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base in acetonitrile at about room temperature and in mixtures of ethyl acetate, tetrahydrofuran and methyl tert-butyl ether above room temperature, preferably at about 45°C.

Forms E and F may prepared by recrystallization/reslurry of crystalline quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide in ethyl acetate at about room temperature to about 45°C.

Forms A-F are typically identified by their single crystal X-ray diffraction pattern, powder X-ray diffraction peaks, DSC values and solid state nuclear magnetic resonance (ss-NMR) chemical shifts.

Form E is the thermodynamically most stable crystal form at room temperature of forms A-E. This crystal form has a single crystal X-ray structure as shown in Table 1. A discussion of the units of measure for the single crystal X-ray crystallography can be found in International Tables for X-ray Crystallography, Vol. IV, pp. 55, 99, 149 Birmingham: Kynoch Press, 1974. X-ray diffraction data was collected at room temperature using Bruker X-ray diffractometers equipped with copper radiation and graphite monochromators.

Table 1-: Single Crystal X-ray Crystallographic Analysis of Form E

Empirical formula	$C_{28}H_{31}N_4O_4F$	
Formula weight	482.55	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 6.7678(2) Å	α= 90°.
	b = 12.6136(3) Å	β= 90°.
	c = 29.4200(7) Å	γ = 90°.
Volume	2511.48(11) $Å^3$	
Z (no. chemical formula units/unit cell)	4	
Density (calculated)	1.276 Mg/m^3	

The results of a single crystal X-ray analysis are limited to, as the name implies, one crystal placed in the X-ray beam. Crystallographic data on a large group of crystals provides powder X-ray diffraction. Forms A-F have distinctive powder X-ray diffraction patterns. The powder X-ray diffraction patterns of Forms A-F are depicted, respectively, in Figs. 7, 9, 11, 13, 15, and 17. The experimental conditions under which the powder X-ray diffraction was conducted are as follows: Cu anode; wavelength 1: 1.54056; wavelength 2: 1.54439 (Relative Intensity: 0.500); range # 1 - coupled: 3.000 to 40.000; step size: 0.040; step time: 1.00; smoothing width: 0.300; and threshold: 1.0.

The powder X-ray diffraction patterns display high intensity peaks, which are useful in identifying a specific crystal form. However, the relative intensities are dependent upon several factors, including, but not limited to, crystal size and morphology. As such, the relative intensity values may very from sample to sample. The powder X-ray diffraction values are generally accurate to within ± 0.2 2-theta degrees, due to slight variations of instrument and test conditions. The powder X-ray diffraction patterns or a collective of the diffraction peaks for each of the crystal forms provide a qualitative test for comparison against uncharacterized crystals. The diffraction peaks detected with greater than 5% relative intensity are provided in Tables 2-7.

Table 2: Form A Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
5.1	5.7	19.5	6.4	25.3	7.8
8.8	28.4	20.2	21.9	26.3	17
10.1	32.5	20.8	14.3	26.8	7.9
13.3	38.5	22.0	37.6	28.2	14
15.1	9	22.6	9	33.3	5.3
17.5	65.5	23.2	23.7	38.6	7.8
18.2	100	24.2	5.3		

Table 3: Form B Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
6.0	26.4	16.6	11	25.0	12.4
7.4	94.5	17.8	100	26.1	44.5
11.0	36	18.6	4.9	27.0	13.4
13.8	31	19.3	5.1	27.3	9.4
14.2	6.7	20.9	32.2	28.1	18.2
14.8	9.8	21.1	26.2	28.7	6.6
15.3	31.1	21.6	10.6	29.7	9.1
15.7	14.8	22.1	24.6	31.2	5
16.1	12.1	23.1	91.8	32.4	8

Table 4: Form C Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
4.6	40.2	19.0	37.5	28.3	9.5
7.4	68.4	19.7	89	29.0	22.9
8.4	25.1	20.6	17.9	30.3	11.4
10.8	12	21.1	40.5	30.6	15.7
11.9	17.1	21.7	21.4	31.0	19
12.6	7.6	22.1	35	32.1	11.7
13.4	10.8	22.6	22.9	32.6	10.7
14.1	46.6	23.1	22.3	33.3	10.7
14.8	53.9	24.1	18.7	34.1	9.8
15.6	20.4	24.5	22.1	34.4	8.1
16.4	84.7	25.0	34.7	35.4	9
17.4	52.5	25.6	16.4	35.7	11.9
17.8	84.1	26.2	13.6	37.2	10.7
18.1	100	27.3	18.9	38.4	12.5
18.7	73.2	27.7	11.4	39.3	11

Table 5: Form D Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
6.0	80.6	16.8	100	24.4	11.3
7.3	6.9	17.4	13.7	25.0	10.7
8.1	7.1	17.8	28.1	25.4	10.1
8.6	6	18.2	92.8	25.7	9.7
10.0	6.9	18.8	70	26.3	17.4
10.3	12.5	19.4	17.2	27.0	12.8
10.7	16.9	20.0	48.5	27.5	8.8
12.1	8.1	20.8	26.8	29.7	10.4
12.5	20.8	21.1	16.2	30.3	10.4
13.2	7.8	21.8	30.5	32.1	12.5

13.5	8.7	22.0	22.3	35.4	8.6
15.1	7.5	22.9	16	36.9	8.3
15.9	13	23.7	12.2		

Table 6: Form E Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2 theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
5.9	16.5	19.4	46.8	28.0	37.6
7.6	5.4	20.1	20.5	28.7	11.3
9.2	33.2	20.6	99.5	29.2	12
12.0	25.7	21.2	82.2	29.8	6.9
13.9	24.2	21.9	30.7	30.9	18.3
14.3	17	22.3	27.4	32.3	6.3
15.2	100	22.8	27.9	33.6	8.4
16.0	32.2	23.4	14.4	33.9	5.8
16.6	90.1	24.3	46.9	35.6	5.5
17.3	38.6	24.9	12.3	37.3	10.1
17.7	10.3	25.4	40.4	37.6	8
18.0	9.4	26.0	14.4		
18.5	52.8	26.5	5.8		

Table 7: Form F Powder X-ray Diffraction Peaks

Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)	Angle 2-theta	I (rel. %)
5.4	47.5	17.4	10.2	24.2	29.2
7.8	24.9	18.1	41.9	25.4	10.4
10.8	22.4	18.7	21.5	25.8	25
14.7	19.6	20.1	23.4	26.6	35.6
15.6	94.3	20.6	32.5	29.8	11.2
15.9	61.2	21.8	19.1	31.4	10.8
16.6	9.7	22.3	100		

Moreover, each form has high intensity peaks at two-theta:

Form A: 10.1, 13.3, 17.5, 18.2, and 22.0

Form B: 7.4, 11.0, 17.8, 23.1, and 26.1

Form C: 16.4, 17.8, 18.1, 18.7, and 19.7

Form D: 6.0, 16.8, 18.2, 18.8, and 20.0

Form E: 15.2, 16.6, 18.5, 20.6, and 21.2

Form F: 5.4, 15.6, 15.9, 18.1, and 22.3

Single crystal structural data provide the cell dimensions and space group of a crystal form. These parameters are used as the basis to simulate an ideal powder pattern of that crystal form. The calculation can be done using SHELXTL Plus computer program, Reference Manual by Siemens Analytical X-ray Instrument, Chapter 10, p. 179-181, 1990. Comparing the calculated powder X-ray diffraction pattern and the experimental representative powder x-ray diffraction pattern confirms whether a powder sample corresponds to an assigned single crystal structure. This procedure has been performed on the crystal form E and a match between the calculated and experimental representative powder x-ray diffraction patterns indicates the agreement between powder sample and the corresponding single crystal structure. (See Fig. 19 and Tables 1, 6 and 8). Table 8 provides the calculated diffraction peaks of form E based on the single crystal data.

Table 8: Form E powder X-ray Diffraction Peaks from Single Crystal Data*

Angle 2-theta	I* (rel. %)	Angle 2-theta	I* (rel. %)	Angle 2-theta	I* (rel. %)
6.0	15.6	20.1	31.9	*28.5*	*9.8*
7.6	2.7	20.6	68.9	28.7	19.4
9.2	22.2	21.3	100	29.2	16.2
12.0	17.3	22.0	22.9	29.9	7.3
14.0	14.9	22.3	28.2	31.0	21.7
14.4	36.9	22.8	38.9	31.3	6.6
14.8	*7.1*	*23.0*	*25.6*	31.9	2.9
15.3	58.6	23.5	21.5	*32.3*	*5.4*
16.0	75.5	24.4	32.6	32.9	8.2
16.6	62	25.1	16.8	33.6	9.7
17.4	84.9	25.4	32.6	34.0	8.2
17.8	21.3	26.0	10.9	37.3	11.2

Angle 2-theta	I* (rel. %)	Angle 2-theta	I* (rel. %)	Angle 2-theta	I* (rel. %)
18.1	9	*26.3*	*9*	37.6	6
18.5	32.5	26.5	7.1	38.1	2.8
19.2	*40.3*	28.0	27.9	38.9	4.6
19.4	50.1				

* The calculated powder X-ray diffraction pattern represents all peaks with intensity % greater than 5%. Peaks in italic/underlined were absent in the experimental pattern of Table 6 due to low intensity or unresolved with the adjacent peak within experimental error of ± 0.2 degree 2-theta.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was carried out on either TA Instruments DSC2920 or a Mettler DSC 821, calibrated with indium. DSC samples were prepared by weighing 2-4 mg of material in an aluminum pan with a pinhole. The sample was heated under nitrogen, at a rate of 5°C per minute from about 30 °C to about 300 °C. The onset temperature of the melting endotherm was reported as the melting temperature. The differential scanning calorimetry (DSC) thermograms for Forms A-F are shown, respectively, in **Figs. 8, 10, 12, 14, 16, and 18**. The onset temperature of the melting endotherm is dependent on the rate of heating, the purity of the sample, size of crystal and sample, among other factors. Typically, the DSC results are accurate to within about ±2°C, preferably to within ±1.5°C. The thermograms may be interpreted as follows.

Referring to **Fig. 8**, Form A exhibits one major endotherm with an onset temperature of about 139°C.

Referring to **Fig. 10**, Form B exhibits an endotherm with an onset temperature of about 160°C.

Referring to **Fig. 12**, Form C exhibits an endotherm with an onset temperature of about 154°C.

Referring to **Fig. 14**, Form D exhibits one major endotherm with an onset temperature of about 156°C.

Referring to **Fig. 16**, Form E exhibits an endotherm with an onset temperature of about 163°C.

Referring to **Fig. 18**, Form F exhibits a main endotherm with an onset temperature of about 188°C.

^{13}C solid state nuclear magnetic resonance (ss-NMR) provides unique ^{13}C chemical shifts spectra for each crystal form. Forms A, B and E have been analyzed with ss-NMR and

are depicted, respectively, in Figs. 20, 21, and 22. The experimental conditions under which the ss-NMR was conducted are as follows: collected on 11.75 T spectrometer (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA), corresponding to 125 MHz 13C frequency and acquired using cross-polarization magic angle spinning (CPMAS) probe operating at ambient temperature and pressure. 4 mm BL Bruker probes were employed, accommodating 75 mg of sample with maximum speed of 15 kHz. Data were processed with exponential line broadening function of 5.0 Hz. Proton decoupling of 100 kHz was used. Sufficient number of acquisitions were averaged out to obtain adequate signal-to-noise ratios for all peaks. Typically, 1500 scans were acquired with recycle delay of 4.5 s, corresponding to approximately 2-hour total acquisition time. Magic angle was adjusted using KBr powder according to standard NMR vendor practices. The spectra were referenced relative to the up-field resonance of adamantane (ADMNT) at 29.5 ppm. The spectral window minimally included the spectra region from 220 to -10 ppm. ^{13}C chemical shifts between about 0 to 50 ppm and about 110 to 180 ppm may be useful in identifying the crystal form. The chemical shift data is dependent on the testing conditions (i.e. spinning speed and sample holder), reference material, and data processing parameters, among other factors. Typically, the ss-NMR results are accurate to within about ± 0.2 ppm.

The ^{13}C chemical shifts of Forms A, B, and E are shown in Table 9.

Table 9: ^{13}C ss-NMR Chemical Shifts for Forms A, B and E

A	B	E
183.1*	177.9	181.2
182.5	165.7	164.7
166.2	163.4	163.8
165.2	161.4	162.6
163.2	143.9	144.5
161.3	141.7	142.6
147.1	139.3	141.6
145.3	132.9	141.0
143.8*	130.9	134.0
143.3	128.9	132.1

A	B	E
141.7	124.8	131.7
140.3	115.9	131.1
139.5	113.2	129.6
133.4	70.5	126.6
131.6	66.9	116.7
130.7	57.6**	114.3
129.2	52.9	70.8
125.9	50.2	64.4
118.7	44.1	53.5
112.6	40.9	40.8
71.8	38.3	37.3
70.8	34.8	35.5
58.5	31.4	30.4
57.7	28.4**	27.6
44.4	26.4	26.0
41.0		
39.0		
38.4		
32.6		
30.4		
28.5		
26.4		

* Shoulders of the main peak

** Low intensity peaks

The crystalline Forms A-F may be prepared using any suitable method. Form A is a hemihydrate and as such, has approximately 1.5% water by weight. Forms B, C, D, E and F are all substantially anhydrous. Crystallization of the free base from a solvent system is carried out for each form at a temperature from about 20°C to about the solvent reflux temperature, preferably from about 40°C to about 60°C. Typically, Form B is crystallized from amorphous solid, and Forms A, C, D, E, and F are crystallized from Form B.

Form B may be formed by crystallizing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base in a solvent such as methylene chloride, methanol, or mixtures thereof. A solvent, such as methanol, is substantially removed in distillation and the product is crystallized therefrom. Preferably, the crystallization occurs from about room temperature to about 45°C. The crystallized product may be collected using any suitable method, including filtration and centrifugation. The collected crystallized product is then dried, preferably under vacumm at a temperature from about room temperature to about 45°C.

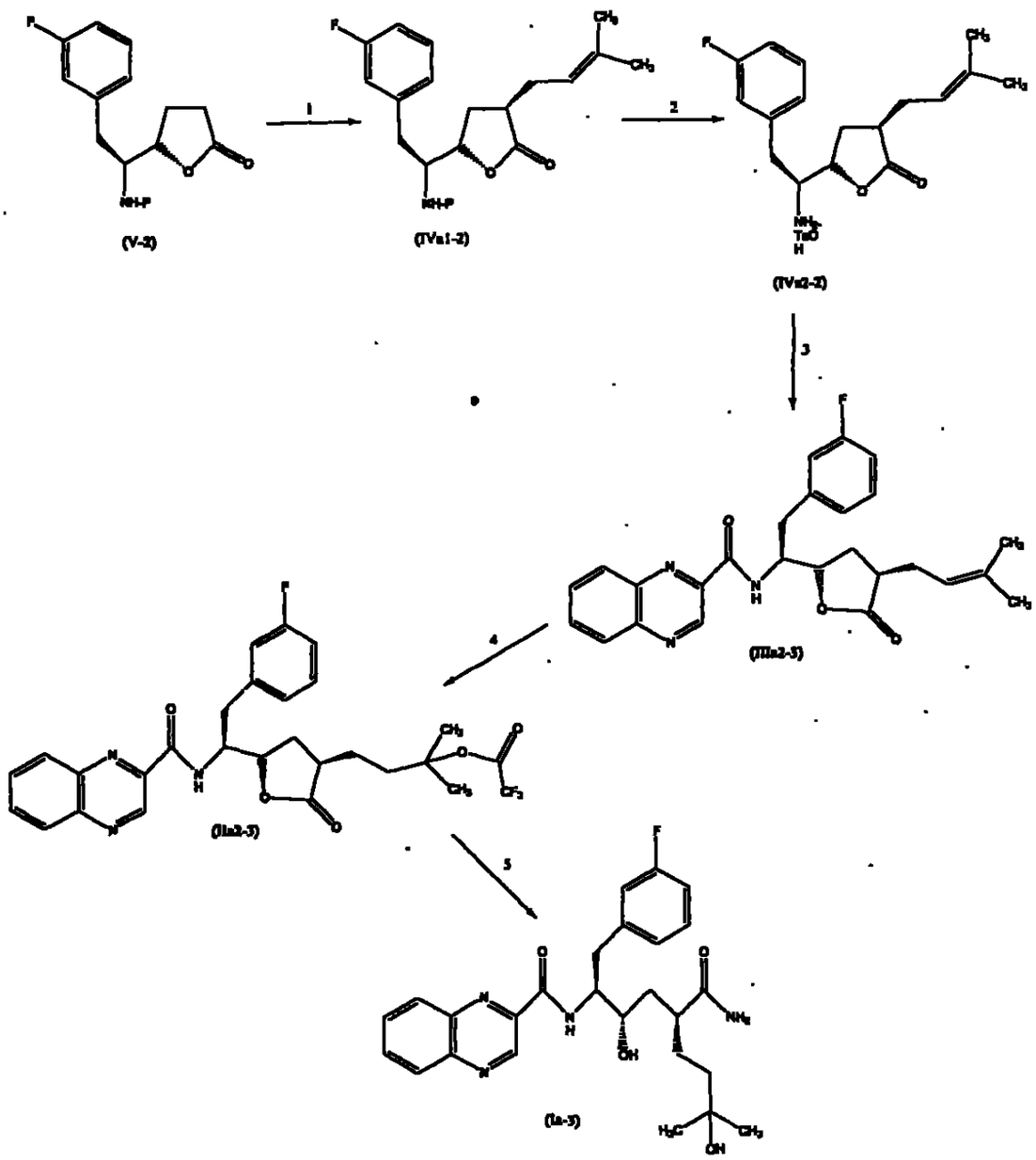
Form A may be formed by recrystallizing Form B in isopropyl ether, toluene, tetrahydrofuran, ethanol, acetone, methanol, water, or mixtures thereof at about room temperature. Additionally, hexane, isopropyl ether, toluene, tetrahydrofuran, isopropanol, methyl ethyl ketone, methanol, ethanol, acetone, water, or mixtures thereof may be used at temperatures above room temperature, preferably at about 45°C.

Form C may be formed by recrystallizing Form B in acetonitrile at about room temperature and in mixtures in tetrahydrofuran and methyl tert-butyl ether above room temperature, preferably at about 45°C. Form D may be formed by recrystallizing Form B in acetonitrile above room temperature, preferably at about 45°C.

Forms E and F may be formed by recrystallizing form B in ethyl acetate above room temperatur, preferably at about 45°C. In this process, ethyl acetate is added to form B and the mixture is heated to reflux. Hexanes may optionally be added to facilitate granulation and separation. Alternatively, methylene chloride may be used to crystallize quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide free base directly into form E. In such a process, the free base may be crystallized in methylene chloride in combination with another solvent, such as hexanes, in any appropriate ratio, preferably methylene chloride(5 vol)/hexanes(2 vol). Such a crystallization occurs from about room temperature to about 45°C. The crystallized product may be recrystallized by dissolving in methylene chloride and methanol, followed by azeotropic distillation. Optionally, another solvent may be used before collecting the crystalline product, such as hexanes.

Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide of formula (Ia-3) is prepared as described in co-pending United States patent application serial number 09/380,269, filed February 5, 1998 and United States patent application serial number 09/403,218, filed January 18, 1999. Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide of formula (Ia-3) may be further prepared according to Schemes 1 or 2.

Scheme 1



Quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, (Ia-3) is formed by opening the lactone group and hydrolyzing the trifluoroacetate group of trifluoro-acetic acid 3-(5-[2-(3-fluoro-phenyl)-1-[(quinoxaline-2-carbonyl)-amino]-ethyl]-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-1,1-dimethyl-propyl ester, (IIa2-3), as shown in step 5 of Scheme 1. This may be accomplished by reacting the compound IIa2-3 with ammonia either anhydrous in an

organic solvent or as an aqueous solution of ammonium hydroxide added to a polar solvent at a temperature from about -10°C to about 35°C, preferably at about 30°C. Suitable solvents include, alcohols, such as methanol, ethanol, or butanols; ethers such as tetrahydrofuran, glyme or dioxane; or a mixture thereof, including aqueous mixtures. Preferably the solvent is methanol. In one embodiment, the compound IIa2-3 is dissolved in methanol which has been saturated with ammonia gas. In another embodiment, the compound IIa2-3 in methanol is treated with ammonium hydroxide in tetrahydrofuran at room temperature.

The compound IIa2-3 is prepared in step 4 of Scheme 1 by hydrating the alkylene group of quinoxaline-2-carboxylic acid {2-(3-fluorophenyl)-1-[4-(3-methyl-but-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl]-ethyl}-amide, (IIIa2-3). This hydration may occur by any suitable method. In one embodiment, the compound IIIa2-3 is reacted with trifluoroacetic acid in methylene chloride solution at room temperature to form the compound IIa2-3. The hydration may take several hours to complete at room temperature. A catalytic amount of sulfuric acid can be added to the reaction solution to increase the rate of reaction.

The compound IIIa2-3 is formed by coupling 5-[1-amino-2-(3-fluorophenyl)-ethyl]-3-(3-methyl-but-2-enyl)-dihydrofuran-2-one, tosylate salt, (IVa2-2) and quinoxaline-2-carboxylic acid or quinoxaline-2-carbonylchloride as shown in step 3 of Scheme 1. This coupling reaction is generally conducted at a temperature from about -30°C to about 80°C, preferably from about 0°C to about 25°C. The coupling reaction may occur with a coupling reagent that activates the acid functionality. Exemplary coupling reagents include dicyclohexylcarbodiimide/hydroxybenzotriazole (DCC/HBT), N-3-dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimide (EDC/HBT), 2-ethyoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), carbonyl diimidazole (CDI)/dimethylaminopyridine (DMAP), and diethylphosphorylcyanide. The coupling is conducted in an inert solvent, preferably an aprotic solvent, such as acetonitrile, dichloromethane, chloroform, or N,N-dimethylformamide. One preferred solvent is methylene chloride. In one embodiment, quinoxaline acid is combined with methylene chloride, oxalyl chloride and a catalytic amount of N,N-dimethylformamide to form an acid chloride complex. The compound IVa2-2 is added to the acid chloride complex followed by triethylamine at a temperature from about 0°C to about 25°C to form the compound IIIa2-3.

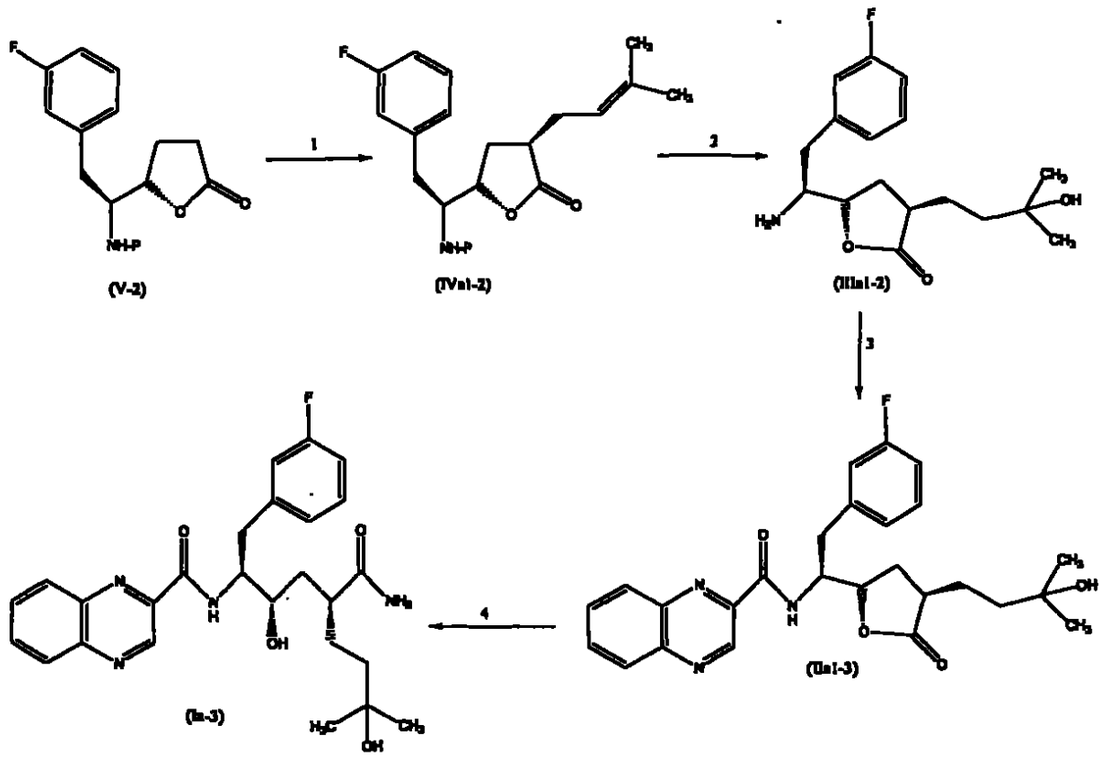
The compound IVa2-2 is formed in step 2 of Scheme 1 by deprotecting the {2-(3-fluorophenyl)-1-[4-(3-methyl-but-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl]-ethyl}-t-butoxycarbonyl-protected amine, (IVa1-2). Any suitable acidic deprotection reaction may be performed. In one example, an excess of p-toluenesulfonic acid hydrate in ethyl acetate is introduced to the compound IVa1-2 at room temperature. Suitable solvents include ethyl acetate, alcohols, tetrahydrofuran, and mixtures thereof. The reaction may proceed at ambient or

elevated temperatures. Typically, the reaction is substantially complete within two and twelve hours. The resulting compound IVa2-2 may be crystallized and separated from the reaction mixture, and may be further purified to remove impurities by recrystallization from hot ethyl acetate.

The compound IVa1-2 is prepared by reacting 4-halo-2-methyl-2-butene; wherein halo may be iodo, bromo or chloro; with [2-(3-fluorophenyl)-1-(5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl)-ethyl]-protected amine, (V-2), in the presence of a suitable base, as shown in Step 1 of Scheme 1. Exemplary bases include lithium dialkyl amides such as lithium N-isopropyl-N-cyclohexylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, lithium di-isopropylamide, and potassium hydride. Suitable solvents include aprotic polar solvents such as ethers (such as tetrahydrofuran, glyme or dioxane), benzene, or toluene, preferably tetrahydrofuran. The aforesaid reaction is conducted at a temperature from about -78°C to about 0°C, preferably at about -78°C. In one embodiment, alkylation of the lactone (V-2) is accomplished by reacting the lactone (V-2) with lithium bis(trimethylsilyl)amide and dimethylallyl bromide in tetrahydrofuran at a temperature from about -78°C to about -50°C. Reaction times range from several hours or if an additive such as dimethyl imidazolidinone is present, the reaction may be complete in minutes.

Scheme 2 depicts an alternative reaction sequence for producing quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide (Ia-3).

Scheme 2



In Scheme 2, quinoxaline-2-carboxylic acid [4-carbamoyl-1-(3-fluorobenzyl)-2,7-dihydroxy-7-methyl-octyl]-amide, (Ia-3) is formed by opening the lactone group of the quinoxaline-2-carboxylic acid {2-(3-fluorophenyl)-1-[4-(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-ethyl}-amide, (IIa1-3). This may be accomplished by reacting the compound IIa1-3 with ammonia either anhydrous in an organic solvent or as an aqueous solution of ammonium hydroxide add to a polar solvent at a temperature from about -10°C to about 35°C, preferably at about 30°C. Suitable solvents include, alcohols, such as methanol, ethanol, or butanols; ethers such as tetrahydrofuran, glyme or dioxane, water; and mixture of such solvents. Preferably the solvent is methanol. In one embodiment, the compound IIa1-3 is dissolved in methanol which has been saturated with ammonia gas. In another embodiment, the compound IIa1-3 in methanol is treated with ammonium hydroxide in tetrahydrofuran at room temperature.

The compound IIa1-3 is prepared in step 3 of Scheme 2 by coupling 5-[1-amino-2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-3-(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-dihydro-furan-2-one, (IIIa1-2), and quinoxaline-2-carboxylic acid quinoxaline-2-carbonyl chloride. This coupling reaction is generally conducted at a temperature from about -30°C to about 80°C, preferably from about 0°C to about 25°C. The coupling reaction may occur with a coupling reagent that activates

the acid functionality. Exemplary coupling reagents include dicyclohexylcarbodiimide/hydroxybenzotriazole (DCC/HBT), N-3-dimethylaminopropyl-N'-ethylcarbodiimide (EDC/HBT), 2-ethyoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline (EEDQ), carbonyl diimidazole (CDI), and diethylphosphorylcyanide. The coupling is conducted in an inert solvent, preferably an aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, acetonitrile, dichloromethane, chloroform, or N,N-dimethylformamide. One preferred solvent is tetrahydrofuran. In one embodiment, quinoxaline acid is combined with CDI in anhydrous tetrahydrofuran and heated to provide the acyl imidazole. Compound IIIa1-2 is added to the acyl imidazole at room temperature to form the compound IIa1-3.

The compound IIIa1-2 is formed by hydrating the alkylene double bond and deprotecting the (2-(3-fluorophenyl)-1-[4-(3-methyl-but-2-enyl)-5-oxo-tetrahydrofuran-2-yl]-ethyl)-t-butoxycarbonyl-protected amine, (IVa1-2). Typically, this step is performed by reacting phosphoric acid with the compound IVa1-2. Preferably, this reaction occurs in any suitable solvent, such as non-alcoholic solvents. Two preferred solvents include tetrahydrofuran and dichloromethane. The reaction may take place at any suitable temperature, preferably from about -25°C to about 120°C, more preferably from about 15°C to about 40°C. Reaction time is dependent on temperature and batch size, amount other factors, but typically reaction time is from about 2 hours to about 14 hours.

The compound IVa1-2 preparation depicted as step 1 in Scheme 2 is the same chemical reaction using compound V-2, as depicted in step 1 of Scheme 1.

Unless indicated otherwise, the pressure of each of the above reactions is not critical. Generally, the reactions will be conducted at a pressure of about one to about three atmospheres, preferably at ambient pressure (about one atmosphere).

CONCENTRATION-ENHANCING POLYMERS

The composition also includes a concentration-enhancing polymer. By "concentration-enhancing" is meant a polymer of a type and present in a sufficient amount so that the composition provides, at a minimum, either improved AUC, maximum drug concentration, or relative bioavailability relative to a control consisting of an equivalent amount of crystalline drug but with no concentration-enhancing polymer. Concentration-enhancing polymers should be pharmaceutically acceptable, and should have at least some solubility in aqueous solution at physiologically relevant pHs (*e.g.*, 1-8). Almost any neutral or ionizable polymer that has an aqueous-solubility of at least 0.1 mg/mL over at least a portion of the pH range of 1-8 may be suitable.

It is preferred that the concentration-enhancing polymer be "amphiphilic" in nature, meaning that the polymer has hydrophobic and hydrophilic portions. Amphiphilic polymers are preferred because it is believed that such polymers tend to have relatively strong interactions with the drug and may promote the formation of various types of polymer/drug assemblies in solution.

A particularly preferred class of amphiphilic polymers are those that are ionizable, the ionizable portions of such polymers, when ionized, constituting at least a portion of the hydrophilic portions of the polymer. For example, while not wishing to be bound by a particular theory, such polymer/drug assemblies may comprise hydrophobic drug clusters surrounded by the concentration-enhancing polymer with the polymers hydrophobic regions turned inward towards the drug and the hydrophilic regions of the polymer turned outward toward the aqueous environment. Alternatively, the polymers may form colloidal structures with drug adsorbed to the surface of the polymer colloids, particularly the hydrophobic portions of the surface. Alternatively, depending on the specific chemical nature of the drug, the ionized functional groups of the polymer may associate, for example, via ion pairing or hydrogen bonds, with ionic or polar groups of the drug. In the case of ionizable polymers, the hydrophilic regions of the polymer would include the ionized functional groups. In addition, the repulsion of the like charges of the ionized groups of such polymers (where the polymer is ionizable) may serve to limit the size of the polymer/drug assemblies or colloids to the nanometer or submicron scale. Such drug/concentration-enhancing polymer assemblies in solution may well resemble charged polymeric micellar-like structures or colloids. In any case, regardless of the mechanism of action, the inventors have observed that such amphiphilic polymers, particularly ionizable cellulosic polymers such as those listed below, have been shown to interact with drug so as to maintain a higher concentration of drug in an aqueous use environment.

One class of concentration-enhancing polymer comprises non-ionizable (neutral) non-cellulosic polymers. Exemplary polymers include: vinyl polymers and copolymers having at least one substituent selected from the group consisting of hydroxyl, alkylacyloxy, and cyclicamido; polyvinyl alcohols that have at least a portion of their repeat units in the unhydrolyzed (vinyl acetate) form; polyvinyl alcohol polyvinyl acetate copolymers; polyvinyl pyrrolidone; polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers, also known as poloxamers; and polyethylene polyvinyl alcohol copolymers.

A preferred class of neutral non-cellulosic polymers comprises vinyl copolymers of at least one hydrophilic, hydroxyl-containing repeat unit and at least one hydrophobic, alkyl- or aryl-containing repeat unit. Such neutral vinyl copolymers are termed "amphiphilic hydroxyl-

functional vinyl copolymers." Amphiphilic hydroxyl-functional vinyl copolymers are believed to provide high concentration enhancements due to the amphiphilicity of these copolymers which provide both sufficient hydrophobic groups to interact with the hydrophobic, low-solubility drugs and also sufficient hydrophilic groups to have sufficient aqueous solubility for good dissolution. The copolymeric structure of the amphiphilic hydroxyl-functional vinyl copolymers also allows their hydrophilicity and hydrophobicity to be adjusted to maximize performance with a specific low-solubility drug.

The preferred copolymers have the general structure:

$$H\text{-}(CH_2\text{-}CH)_n\text{-}(CH_2\text{-}CH)_m\text{-}H$$

$$\quad\quad\quad |\quad\quad\quad\quad |$$

$$\quad\quad\quad A\quad\quad\quad\quad B$$

where A and B represent "hydrophilic, hydroxyl-containing" and "hydrophobic" substituents, respectively, and n and m represent the average number of hydrophilic vinyl repeat units and average number of hydrophobic vinyl repeat units respectively per polymer molecule. Copolymers may be block copolymers, random copolymers or they may have structures anywhere between these two extremes. The sum of n and m is generally from about 50 to about 20,000 and therefore the polymers have molecular weights from about 2,500 to about 1,000,000 daltons.

The hydrophilic, hydroxyl-containing repeat units, "A," may simply be hydroxyl (-OH) or it may be any short-chain, 1 to 6 carbon, alkyl with one or more hydroxyls attached thereto. The hydroxyl-substituted alkyl may be attached to the vinyl backbone via carbon-carbon or ether linkages. Thus exemplary "A" structures include, in addition to hydroxyl itself, hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxymethoxy, hydroxyethoxy and hydroxypropoxy.

The hydrophobic substituent, "B," may simply be: hydrogen (-H), in which case the hydrophobic repeat unit is ethylene; an alkyl or aryl substituent with up to 12 carbons attached via a carbon-carbon bond such as methyl, ethyl or phenyl; an alkyl or aryl substituent with up to 12 carbons attached via an ether linkage such as methoxy, ethoxy or phenoxy; an alkyl or aryl substituent with up to 12 carbons attached via an ester linkage such as acetate, propionate, butyrate or benzoate. The amphiphilic hydroxyl-functional vinyl copolymers of the present invention may be synthesized by any conventional method used to prepare substituted vinyl copolymers. Some substituted vinyl copolymers such as polyvinyl alcohol/polyvinyl acetate are well known and commercially available.

A particularly convenient subclass of amphiphilic hydroxyl-functional vinyl copolymers to synthesize are those where the hydrophobic substituent "B" comprises the hydrophilic substituent "A" to which an alkylate or arylate group is attached via an ester linkage to one or more of the hydroxyls of A. Such copolymers may be synthesized by first forming the homopolymer of the hydrophobic vinyl repeat unit having the substituent B, followed by hydrolysis of a portion of the ester groups to convert a portion of the hydrophobic repeat units to hydrophilic, hydroxyl-containing repeat units having the substituent A. For example, partial hydrolysis of the homopolymer, polyvinylbutyrate, yields the copolymer, vinylalcohol/vinylbutyrate copolymer for which A is hydroxyl (-OH) and B is butyrate (-OOC-$CH_2.CH_2.CH_3$).

For all types of copolymers, the value of n must be sufficiently large relative to the value of m that the resulting copolymer is at least partially water soluble. Although the value of the ratio, n/m varies depending on the identity of A and B, it is generally at least about 1 and more commonly about 2 or more. The ratio n/m can be as high as 200. When the copolymer is formed by hydrolysis of the hydrophobic homopolymer, the relative values of n and m are typically reported in "percent hydrolysis," which is the fraction (expressed as a percent) of the total repeat units of the copolymer that are in the hydrolyzed or hydroxyl form. The percent hydrolysis, H, is given as

$$H = 100 \times \left(\frac{n}{n+m}\right)$$

Thus, vinylbutyrate/vinylalcohol copolymer (formed by hydrolysis of a portion of the butyrate groups) having a percent hydrolysis of 75% has an n/m ratio of 3.

A particularly preferred family of amphiphilic hydroxyl-functional vinyl copolymers are those where A is hydroxyl and B is acetate. Such copolymers are termed vinylacetate/vinylalcohol copolymers. Some commercial grades are also sometimes referred to simply as polyvinylalcohol. However, the true homopolymer, polyvinylalcohol is not amphiphilic and is almost entirely water insoluble. Preferred vinylacetate/vinylalcohol copolymers are those where H is between about 67% and 99.5%, or n/m has a value between about 2 and 200. The preferred average molecular weight is between about 2500 and 1,000,000 daltons and more preferably between about 3000 and about 100,000 daltons.

Another class of polymers suitable for use with the present invention comprises ionizable non-cellulosic polymers. Exemplary polymers include: carboxylic acid-functionalized vinyl polymers, such as the carboxylic acid functionalized polymethacrylates and carboxylic acid functionalized polyacrylates such as the EUDRAGITS manufactured by

Rohm Tech Inc., of Malden, Massachusetts; amine-functionalized polyacrylates and polymethacrylates; proteins such as gelatin and albumin; and carboxylic acid functionalized starches such as starch glycolate. Non-cellulosic polymers that are amphiphilic are copolymers of a relatively hydrophilic and a relatively hydrophobic monomer. Examples include acrylate and methacrylate copolymers. Exemplary commercial grades of such copolymers include the EUDRAGITS, which are copolymers of methacrylates and acrylates.

A preferred class of polymers comprises ionizable and neutral (or non-ionizable) cellulosic polymers with at least one ester- and/or ether-linked substituent in which the polymer has a degree of substitution of at least 0.05 for each substituent. It should be noted that in the polymer nomenclature used herein, ether-linked substituents are recited prior to "cellulose" as the moiety attached to the ether group; for example, "ethylbenzoic acid cellulose" has ethoxybenzoic acid substituents. Analogously, ester-linked substituents are recited after "cellulose" as the carboxylate; for example, "cellulose phthalate" has one carboxylic acid of each phthalate moiety ester-linked to the polymer and the other carboxylic acid unreacted.

It should also be noted that a polymer name such as "cellulose acetate phthalate" (CAP) refers to any of the family of cellulosic polymers that have acetate and phthalate groups attached via ester linkages to a significant fraction of the cellulosic polymer's hydroxyl groups. Generally, the degree of substitution of each substituent group can range from 0.05 to 2.9 as long as the other criteria of the polymer are met. "Degree of substitution" refers to the average number of the three hydroxyls per saccharide repeat unit on the cellulose chain that have been substituted. For example, if all of the hydroxyls on the cellulose chain have been phthalate substituted, the phthalate degree of substitution is 3. Also included within each polymer family type are cellulosic polymers that have additional substituents added in relatively small amounts that do not substantially alter the performance of the polymer.

Amphiphilic cellulosics comprise polymers in which the parent cellulosic polymer has been substituted at any or all of the 3 hydroxyl groups present on each saccharide repeat unit with at least one relatively hydrophobic substituent. Hydrophobic substituents may be essentially any substituent that, if substituted to a high enough level or degree of substitution, can render the cellulosic polymer essentially aqueous insoluble. Examples of hydrophobic substituents include ether-linked alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; or ester-linked alkyl groups such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and ether- and/or ester-linked aryl groups such as phenyl, benzoate, or phenylate. Hydrophilic regions of the polymer can be either those portions that are relatively unsubstituted, since the

unsubstituted hydroxyls are themselves relatively hydrophilic, or those regions that are substituted with hydrophilic substituents. Hydrophilic substituents include ether- or ester-linked nonionizable groups such as the hydroxy alkyl substituents hydroxyethyl, hydroxypropyl, and the alkyl ether groups such as ethoxyethoxy or methoxyethoxy. Particularly preferred hydrophilic substituents are those that are ether- or ester-linked ionizable groups such as carboxylic acids, thiocarboxylic acids, substituted phenoxy groups, amines, phosphates or sulfonates.

One class of cellulosic polymers comprises neutral polymers, meaning that the polymers are substantially non-ionizable in aqueous solution. Such polymers contain non-ionizable substituents, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked non-ionizable substituents include: alkyl groups, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, etc.; hydroxy alkyl groups such as hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, etc.; and aryl groups such as phenyl. Exemplary ester-linked non-ionizable substituents include: alkyl groups, such as acetate, propionate, butyrate, etc.; and aryl groups such as phenylate. However, when aryl groups are included, the polymer may need to include a sufficient amount of a hydrophilic substituent so that the polymer has at least some water solubility at any physiologically relevant pH of from 1 to 8.

Exemplary non-ionizable (neutral) cellulosic polymers that may be used as the polymer include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, methyl cellulose, hydroxyethyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose acetate, and hydroxyethyl ethyl cellulose.

A preferred set of neutral cellulosic polymers are those that are amphiphilic. Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose and hydroxypropyl cellulose acetate, where cellulosic repeat units that have relatively high numbers of methyl or acetate substituents relative to the unsubstituted hydroxyl or hydroxypropyl substituents constitute hydrophobic regions relative to other repeat units on the polymer.

A preferred class of cellulosic polymers comprises polymers that are at least partially ionizable at physiologically relevant pH and include at least one ionizable substituent, which may be either ether-linked or ester-linked. Exemplary ether-linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as acetic acid, proplonic acid, benzoic acid, salicylic acid, alkoxybenzoic acids such as ethoxybenzoic acid or propoxybenzoic acid, the various isomers of alkoxyphthalic acid such as ethoxyphthalic acid and ethoxyisophthalic acid, the various isomers of alkoxynicotinic acid such as ethoxynicotinic acid, and the various isomers of picolinic acid such as ethoxypicolinic acid, etc.; thiocarboxylic acids, such as thioacetic acid; substituted phenoxy groups, such as hydroxyphenoxy, etc.; amines, such as

aminoethoxy, diethylaminoethoxy, trimethylaminoethoxy, etc.; phosphates, such as phosphate ethoxy; and sulfonates, such as sulphonate ethoxy. Exemplary ester linked ionizable substituents include: carboxylic acids, such as succinate, citrate, phthalate, terephthalate, isophthalate, trimellitate, and the various isomers of pyridinedicarboxylic acid, etc.; thiocarboxylic acids, such as thiosuccinate; substituted phenoxy groups, such as amino salicylic acid; amines, such as natural or synthetic amino acids, such as alanine or phenylalanine; phosphates, such as acetyl phosphate; and sulfonates, such as acetyl sulfonate. For aromatic-substituted polymers to also have the requisite aqueous solubility, it is also desirable that sufficient hydrophilic groups such as hydroxypropyl or carboxylic acid functional groups be attached to the polymer to render the polymer aqueous soluble at least at pH values where any ionizable groups are ionized. In some cases, the aromatic substituent may itself be ionizable, such as phthalate or trimellitate substituents.

Exemplary cellulosic polymers that are at least partially ionized at physiologically relevant pHs include: hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, hydroxyethyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate phthalate, carboxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate phthalate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate.

Exemplary cellulosic polymers that meet the definition of amphiphilic, having hydrophilic and hydrophobic regions include polymers such as cellulose acetate phthalate and cellulose acetate trimellitate where the cellulosic repeat units that have one or more

acetate substituents are hydrophobic relative to those that have no acetate substituents or have one or more ionized phthalate or trimellitate substituents.

A particularly desirable subset of cellulosic ionizable polymers are those that possess both a carboxylic acid functional aromatic substituent and an alkylate substituent and thus are amphiphilic. Exemplary polymers include cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, ethyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate succinate, cellulose propionate phthalate, hydroxypropyl cellulose butyrate phthalate, cellulose acetate trimellitate, methyl cellulose acetate trimellitate, ethyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl cellulose acetate trimellitate succinate, cellulose propionate trimellitate, cellulose butyrate trimellitate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate pyridinedicarboxylate, salicylic acid cellulose acetate, hydroxypropyl salicylic acid cellulose acetate, ethylbenzoic acid cellulose acetate, hydroxypropyl ethylbenzoic acid cellulose acetate, ethyl phthalic acid cellulose acetate, ethyl nicotinic acid cellulose acetate, and ethyl picolinic acid cellulose acetate.

Another particularly desirable subset of cellulosic ionizable polymers are those that possess a non-aromatic carboxylate substituent. Exemplary polymers include hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose succinate, hydroxypropyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxyethyl methyl cellulose succinate, and hydroxyethyl cellulose acetate succinate. Of these cellulosic polymers that are at least partially ionized at physiologically relevant pHs, the inventors have found the following to be most preferred: hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate and carboxymethyl ethyl cellulose. The most preferred is hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate.

Another preferred class of polymers consists of neutralized acidic polymers. By "neutralized acidic polymer" is meant any acidic polymer for which a significant fraction of the "acidic moieties" or "acidic substituents" have been "neutralized"; that is, exist in their deprotonated form. By "neutralized acidic cellulosic polymers" is meant any cellulosic "acidic polymer" for which a significant fraction of the "acidic moieties" or "acidic substituents" have been "neutralized." By "acidic polymer" is meant any polymer that possesses a significant number of acidic moieties. In general, a significant number of acidic moieties would be greater than or equal to about 0.1 milliequivalents of acidic moieties per gram of polymer.

"Acidic moieties" include any functional groups that are sufficiently acidic that, in contact with or dissolved in water, can at least partially donate a hydrogen cation to water and thus increase the hydrogen-ion concentration. This definition includes any functional group or "substituent," as it is termed when the functional group is covalently attached to a polymer, that has a pK_a of less than about 10. Exemplary classes of functional groups that are included in the above description include carboxylic acids, thiocarboxylic acids, phosphates, phenolic groups, and sulfonates. Such functional groups may make up the primary structure of the polymer such as for polyacrylic acid, but more generally are covalently attached to the backbone of the parent polymer and thus are termed "substituents." Neutralized acidic polymers are described in more detail in commonly assigned copending provisional patent application U.S. Serial No. 60/300,256 entitled "Pharmaceutical Compositions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers" filed June 22, 2001, the relevant disclosure of which is incorporated by reference.

The glass transition temperature of the composition is dependent on the glass transition temperatures of the materials comprising the composition. Since one of the primary materials used to form the composition is the concentration-enhancing polymer, and since the glass transition temperature of the drug is often relatively low, the concentration-enhancing polymer may be chosen so as to have a relatively high glass transition temperature. Thus, the polymer may have a glass transition temperature when equilibrated with humid air having a relative humidity of about 50% of at least 70°C, more preferably at least 85°C, and even more preferably greater than 100°C. Examples of polymers with a high T_g include hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, methyl cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl cellulose acetate phthalate, cellulose acetate terephthalate, cellulose acetate isophthalate, cellulose acetate trimellitate, and carboxymethylethyl cellulose.

While specific polymers have been discussed as being suitable for use in the compositions of the present invention, blends of such polymers may also be suitable. Thus, the term "concentration-enhancing polymer" is intended to include blends of polymers in addition to a single species of polymer.

EXCIPIENTS AND DOSAGE FORMS

Although the key ingredient present in the compositions is simply the drug in the semi-ordered state and the concentration-enhancing polymer, the inclusion of other excipients in the composition may be useful. These excipients may be utilized with the composition in order to formulate the composition into tablets, capsules, suppositories,

suspensions, powders for suspension, creams, transdermal patches, depots, and the like. The composition may be added to other dosage form ingredients in essentially any manner that does not substantially alter the drug. The excipients may be either separate from the composition and/or included within the composition.

One very useful class of excipients is surfactants. Suitable surfactants include fatty acid and alkyl sulfonates; commercial surfactants such as benzalkonium chloride (HYAMINE® 1622, available from Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); dioctyl sodium sulfosuccinate, DOCUSATE SODIUM™ (available from Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (TWEEN®, available from ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware; LIPOSORB® P-20 available from Lipochem Inc., Patterson New Jersey; CAPMUL® POE-0 available from Abitec Corp., Janesville, Wisconsin), and natural surfactants such as sodium taurocholic acid, 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, lecithin, and other phospholipids and mono- and diglycerides. Such materials can advantageously be employed to increase the rate of dissolution by facilitating wetting, thereby increasing the maximum dissolved concentration, and also to inhibit crystallization or precipitation of drug by interacting with the dissolved drug by mechanisms such as complexation, formation of inclusion complexes, formation of micelles or adsorbing to the surface of solid drug, crystalline or amorphous. These surfactants may comprise up to 5 wt% of the composition.

The addition of pH modifiers such as acids, bases, or buffers may also be beneficial, retarding the dissolution of the composition (*e.g.*, acids such as citric acid or succinic acid when the concentration-enhancing polymer is anionic) or, alternatively, enhancing the rate of dissolution of the composition (*e.g.*, bases such as sodium acetate or amines when the polymer is cationic).

Conventional matrix materials, complexing agents, solubilizers, fillers, disintegrating agents (disintegrants), or binders may also be added as part of the composition itself or added by granulation via wet or mechanical or other means. These materials may comprise up to 90 wt% of the composition.

Examples of matrix materials, fillers, or diluents include lactose, mannitol, xylitol, microcrystalline cellulose, calcium diphosphate, dicalcium phosphate and starch.

Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium alginate, carboxy methyl cellulose sodium, methyl cellulose, and croscarmellose sodium, and crosslinked forms of polyvinyl pyrrolidone such as those sold under the trade name CROSPOVIDONE (available from BASF Corporation).

Examples of binders include methyl cellulose, microcrystalline cellulose, starch, and gums such as guar gum, and tragacanth.

Examples of lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, and stearic acid.

Examples of preservatives include sulfites (an antioxidant), benzalkonium chloride, methyl paraben, propyl paraben, benzyl alcohol and sodium benzoate.

Examples of suspending agents or thickeners include xanthan gum, starch, guar gum, sodium alginate, carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, polyacrylic acid, silica gel, aluminum silicate, magnesium silicate, and titanium dioxide.

Examples of anticaking agents or fillers include silicon oxide and lactose.

Examples of solubilizers include ethanol, propylene glycol or polyethylene glycol.

Other conventional excipients may be employed in the compositions of this invention, including those excipients well-known in the art. Generally, excipients such as pigments, lubricants, flavorants, and so forth may be used for customary purposes and in typical amounts without adversely affecting the properties of the compositions. These excipients may be utilized in order to formulate the composition into tablets, capsules, suspensions, powders for suspension, creams, transdermal patches, and the like.

The compositions of the present invention may be delivered by a wide variety of routes, including, but not limited to, oral, nasal, rectal, vaginal, subcutaneous, intravenous, and pulmonary. Generally, the oral route is preferred.

Compositions of this invention may also be used in a wide variety of dosage forms for administration of drugs. Exemplary dosage forms are powders or granules that may be taken orally either dry or reconstituted by addition of water or other liquids to form a paste, slurry, suspension or solution; tablets; capsules; multiparticulates; and pills. Various additives may be mixed, ground, or granulated with the compositions of this invention to form a material suitable for the above dosage forms.

Compositions of the present invention may be used to treat any condition which is subject to treatment by administering a drug.

Other features and embodiments of the invention will become apparent from the following examples which are given for illustration of the invention rather than for limiting its intended scope.

EXAMPLES

Examples 1A and 1B

An initial solid amorphous dispersion of (+)-N-{3-[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]-2-cyclopenten-1-yl}-N-hydroxyurea ("Drug 1") and the polymer hydroxypropyl methyl cellulose ("HPMC") was made by first mixing Drug 1 in a solvent together with HPMC (grade E3 Prem LV, manufactured by Dow Chemical Co.) to form a solution. The solution, containing 0.25 wt% Drug 1, 0.25 wt% HPMC, 49.75 wt% acetone, and 49.75 wt% methanol, was spray-dried by pumping the solution into a "mini" spray-dryer apparatus at a rate of 1.3 mL/min using a Cole Parmer 74900 series rate-controlling syringe pump. The spray-dryer apparatus was equipped with a Spraying Systems Co. two-fluid nozzle, model number SU1A, using nitrogen as the atomizing gas. The nitrogen was pressurized and heated to a temperature of 100°C. The solution was sprayed from the top of an 11-centimeter diameter stainless steel chamber. The resulting solid amorphous spray-dried dispersion was collected on Whatman® 1 filter paper, dried under vacuum, and stored in a dessicator. The solid amorphous dispersion was in the form of small particles having an average diameter of about 1.5 µm, but with a broad distribution of particle sizes. After drying, the solid amorphous dispersion contained 50 wt% Drug 1.

The glass transition temperature (T_g) as a function of relative humidity was determined for this spray-dried dispersion. The results are shown in FIG. 1, which plots the T_g as a function of relative humidity. Treatment conditions that led to a T_g/T value equal to or less than 1.0 (at a specific RH) were chosen in order to obtain a suitable semi-ordered drug state while not degrading the drug. Due to the chemical degradation of Drug 1 in the amorphous state at elevated temperatures (greater than about 40°C (313 K)), 40°C/88% RH was chosen as the treatment condition. This yielded a T_g/T value of 0.942. The spray-dried dispersion was treated in a controlled temperature/humidity chamber at 40°C/88%RH for 12 hours to form Example 1A.

A second initial solid amorphous dispersion of Drug 1 and HPMC was prepared by first forming a solution as described above for Example 1A. The solution was spray-dried by directing an atomizing spray using a pressure spray nozzle model SK-76-16 at 71 bar, at a feed rate of 80 g/min into the stainless-steel chamber of a Niro PSD-1 spray-dryer, using nitrogen as the drying gas, maintained at a temperature of 130°C at the inlet; the drying gas and evaporated solvent exited the dryer at 60°C.

The resulting solid amorphous dispersion was collected via a cyclone and then dried in a Gruenberg solvent tray-dryer by spreading the spray-dried particles onto polyethylene-

lined trays to a depth of not more than 1 cm and then drying them at 40°C for at least 8 hours. The solid amorphous dispersion was in the form of small particles having an average diameter of about 15 μm, with a broad distribution of sizes. After drying, the solid amorphous dispersion contained 50 wt% Drug 1. This second initial solid amorphous dispersion was treated in a controlled temperature/humidity chamber at 40°C/88%RH for 12 hours to form Example 1B.

Control 1A

Control 1A consisted of the initial solid amorphous dispersion used to form Example 1A that was not post-treated at elevated temperature and humidity.

Control 1B

Control 1B consisted of the second initial solid amorphous dispersion used to form Example 1B that was not post-treated at elevated temperature and humidity.

Control 1C

Control 1C consisted of crystalline Drug 1. Analysis of the crystalline drug by scanning electron microscopy (SEM) showed a few 1 μm by 5 μm needles, and many 100 μm by 20 μm crystal blocks.

Control 1D

Control 1D consisted of crystalline Drug 1 that had been jet-milled to yield crystals that varied in size from 200 nm rounded spheres to 10 μm plates as determined by SEM analysis.

Control 1E

Control 1E consisted of a mixture of equal weights of jet-milled Drug 1 and HPMC.

Powder X-Ray Diffraction Analysis of Example 1B and Controls 1B, 1C, and 1D

Example 1B, and Controls 1B, 1C and 1D were examined using powder x-ray diffraction using a Bruker AXS D8 Advance diffractometer. Samples (approximately 100 mg) were packed in Lucite sample cups fitted with Si(511) plates as the bottom of the cup to give no background signal. Samples were spun in the φ plane at a rate of 30 rpm to minimize crystal orientation effects. The x-ray source ($KC\dot{u}_{\alpha}$, λ = 1.54 Å) was operated at a voltage of

45 kV and a current of 40 mA. Data for each sample were collected over a period of 27 minutes in continuous detector scan mode at a scan speed of 1.8 seconds/step and a step size of 0.04°/step. Diffractograms were collected over the 2θ range of 4° to 30°.

The results are shown in Figure 2. The baselines of the respective patterns 10-40 have been shifted relative to each other to allow the patterns to be viewed separately in the same figure. Control 1B exhibited diffraction pattern 10 showing only an amorphous halo, while Control 1C exhibited a pattern 30 showing sharp peaks, and Control 1D exhibited a pattern 40 showing peaks somewhat broader than those of Control 1C. Example 1B exhibited diffraction peaks at 2θ values similar to those of peaks from crystalline Drug 1 (Control 1C). However, not all of the peaks present in Control 1C were present in the pattern of Example 1B, and the peaks that were present were much broader than those of crystalline drug. Example 1B had a full width at half height for the principal peak at 18.8° 2θ that was about 2.0-fold that of crystalline drug in Control 1C.

The width of the peaks that were present in the diffractogram pattern 20 of Example 1B were used to estimate a characteristic size of the semi-ordered regions in Example 1B using the Scherrer equation:

$$D = K\lambda / B_r \cos(2\theta),$$

where D is the characteristic size of the semi-ordered region, K is a shape factor for the region (assumed to be 0.9), λ is the wavelength of the x-rays used (1.54 Å), B_r is the difference in the full width at half height of a peak between the sample (Example 1B) and a crystalline standard (Control 1C) expressed in radians, and 2θ is the diffraction angle of the peak. (This equation calculates a characteristic size of a unit cell length for a cubic crystal lattice. While the semi-ordered regions likely are not in a cubic crystal lattice, nevertheless the characteristic size so-calculated is believed to approximate the size of the semi-ordered region.)

For Control 1C, the full width at half height for the peak at 18.8° 2θ is 0.0028 radians. For Example 1B, the full width at half height of the peak at the same diffraction angle is 0.0057 radians. Thus, for Example 1B compared with Control 1C, B_r is (0.0057 - 0.0028) or 0.0029 radians. The characteristic size of the semi-ordered region is therefore equal to

$$D = (0.9)(1.54) / 0.0029\cos(18.8) = 1.386 / 0.0027 \approx 500\ \text{Å} = 50\ \text{nm}.$$

Using the same equation, the characteristic sizes of the crystalline domains for the jet-milled crystals of Control 1D are calculated to be about 400 nm, in agreement with the SEM observations.

The area under the crystalline peaks of Example 1B was compared to the area from a physical mixture of 50 wt% Control 1D and 50 wt% HPMC to estimate the percentage of drug that was semi-ordered. Using the peaks in the region of 16-19.5° 2θ, 55% of the drug in Example 1B was estimated to be semi-ordered.

Concentration Enhancement

The concentration-enhancement provided by Example 1B over Controls 1C, 1D and 1E was demonstrated in dissolution tests. For these tests, samples containing 0.72 mg of Example 1B, 0.36 mg of either Control 1C or 1D, or 0.72 mg of Control 1E were separately added to microcentrifuge tubes. The tubes were placed in a 37°C temperature-controlled chamber, and 1.8 mL MFDS solution at pH 6.5 was added. The contents of the tubes were quickly mixed using a vortex mixer for about 60 seconds. The tubes were then centrifuged at 13,000 G at 37°C for 1 minute. The supernatant was sampled and diluted 1:6 (by volume) with methanol and then analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC). Drug 1 was analyzed by HPLC using a Waters Symmetry C_{18} column. The mobile phase consisted of 0.3 vol% glacial acetic acid, 0.2 vol% triethylamine in HPLC water/acetonitrile in a volume ratio of 50/50. Drug concentration was calculated by comparing UV absorbance at 260 nm to the absorbance of Drug 1 standards.

The contents of the tubes were then again mixed on the vortex mixer and allowed to stand undisturbed at 37°C until the next sample was taken. Samples of the tubes were collected at 4, 10, 20, 40, 90, and 1200 minutes. The results are shown in Table 1.

Table 1

Example	Time (min)	Drug 1 Concentration (µg/mL)	AUC (min*µg/mL)
Example 1B	0	0	0
	4	81	200
	10	91	700
	20	94	1,600
	40	95	3,500
	90	96	8,300
	1200	87	109,800
Control 1C (crystalline Drug 1)	0	0	0
	4	9	0
	10	15	100
	20	21	300
	40	27	800
	90	32	2,200
	1200	42	43,300
Control 1D (jet-milled crystalline Drug 1)	0	0	0
	4	50	100
	10	58	400
	20	61	1,000
	40	64	2,300
	90	70	5,600
	1200	60	77,800
Control 1E (jet-milled crystalline Drug 1 mixed with HPMC)	0	0	0
	4	41	100
	10	49	400
	20	55	900
	40	57	2,000
	90	59	4,900
	1200	56	68,700

The concentrations of drug obtained in these samples were used to determine the values of C_{max90} and AUC_{90}. The results are shown in Table 2. As can be seen from the data, Example 1B provided a maximum drug concentration that was 3.0-fold that of the crystalline drug alone (Control 1C), and an AUC_{90} that was 3.8-fold that of the crystalline control. The data also show that Example 1B provided a maximum drug concentration that was 1.4-fold that of the jet-milled crystalline drug (Control 1D), and an AUC_{90} that was 1.5-fold that of the jet-milled crystalline control. In addition, Example 1B provided a maximum drug concentration that was 1.6-fold that of the crystalline drug with polymer (Control 1E), and an AUC_{90} that was 1.7-fold that of Control 1E.

Table 2

Sample	C_{max90} (µg/mL)	AUC_{90} min*µg/mL
Example 1B	96	8300
Control 1C (crystalline Drug 1)	32	2200
Control 1D (jet-milled crystalline Drug 1)	70	5600
Control 1E (jet-milled crystalline Drug 1 mixed with HPMC)	59	4900

Stability of Examples 1A and 1B and Control 1A

Examples 1A and 1B and Control 1A were stored under various elevated temperature and humidity conditions to accelerate aging of the samples. Chemical changes in the samples were examined using HPLC analysis. Physical changes in the samples were examined by observing changes in dissolution performance.

Example 1A and Control 1A were analyzed for purity using HPLC after storage for 12 weeks at 40°C/0%RH. The results are summarized in Table 3. These data show that the

composition of the present invention had a relative degree of improvement in chemical stability of 6.6/1.2 or 5.5.

Table 3

Sample	Drug 1 Purity After Storage at 40°C/0%RH for 12 weeks (%)	Degree of Degradation (%)
Example 1A	98.8	1.2
Control 1A (untreated dispersion)	93.4	6.6

The dissolution performance of Example 1A and Control 1A was measured using the procedures outlined above after storage of samples at 40°C/25%RH for 6 weeks. The results are summarized in Table 4, and show that the relative degree of improvement in dissolution performance stability for Example 1A was 5.8 for C_{max90}, and 3.3 for AUC_{90}.

Table 4

Sample	Time (weeks)	C_{max90} (µg/mL)	Degree of Change In C_{max90} (%)	AUC_{90} (min*µg/mL)	Degree of Change In AUC_{90} (%)
Example 1A	0	67	–	4900	–
Example 1A	6	70	+4.5	5300	+8.2
Control 1A	0	65	–	4500	–
Control 1A	6	48	-26	3300	-27

The dissolution performance stability of Example 1B was examined by dissolution testing samples of Example 1B using the procedures outlined above after storage at 40°/75%RH for up to 8 weeks. The data are summarized in Table 5.

Table 5

Example 1B Weeks at 40°/75%RH	C_{max90} (µg/mL)	AUC_{90} (min*µg/mL)
0	99	8300
2	99	8500
4	99	8300
6	100	8500
8	102	8700

These data show that the dissolution performance of Example 1B was substantially stable over time when stored at elevated temperature/humidity.

In Vivo Tests of Example 1B and Controls 1B, 1C, and 1D

The composition of Example 1B was used as an oral powder for constitution (OPC) for evaluating the performance of the composition in *in vivo* tests using male beagle dogs. The OPC was dosed as a suspension in a solution containing 0.5 wt% Methocel® (Dow Chemical Co.), and was prepared as follows. First, 5.0130 g of Methocel® was weighed out and added slowly to approximately 200 ml of water at 60°C to form a Methocel® suspension. After all the Methocel® was added, the suspension was placed in a beaker of ice water. Next, 800 ml of chilled water was added with stirring. A 702.7 mg sample of Example 1B was weighed into a mortar. A drop of the Methocel® suspension was added to the mortar and the drug mixture was ground with a pestle. Additional Methocel® suspension was added gradually with grinding until a pourable suspension was obtained. The suspension was then transferred to a vial. The mortar and pestle were washed with the remaining Methocel® suspension. A total of 350 ml of Methocel® suspension was added to the Example 1B sample.

Six male beagle dogs were dosed with samples of Example 1B. Sufficient amounts of the OPC were dosed such that each dog received 10 mgA/kg of Drug 1 (where "A" refers to active drug). The dogs were fed 1 can of liquid diet the day prior to the study. On the day of the study, the dogs were dosed with the OPC using a gavage tube and a syringe. Whole blood samples of 6 ml were taken from the jugular vein using a plasma vacutainer containing sodium heparin with a 20 gauge needle at 0, ½, 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 24 hours post dosing. Samples were spun in a refrigerated (5°C) centrifuge at 3000 rpm for 5 minutes. The resultant plasma samples were poured into 2 ml cryogenic plastic tubes and stored in a freezer (-20°C) within ½ hour post sampling time. Samples were then analyzed for Drug 1 using an HPLC method.

A similar method was used to dose the dogs with samples of Control 1B, Control 1C, and Control 1D. A washout period of at least 1 week was used between dosing of the various compositions.

Table 6 summarizes the results of these tests, which show that Example 1B provided a C_{max} that was 3.0-fold that of Control 1C, and 1.4-fold that of Control 1D. Example 1B also provided a relative bioavailability (ratio of $AUC_{(0-inf)}$) that was 2.7 relative to Control 1C and 1.4 relative to Control 1D. The data also show that Example 1B provided a relative bioavailability that was essentially the same as the untreated dispersion, showing that the treatment conditions did not affect the concentration-enhancement provided by the solid amorphous dispersion.

Table 6

	Example 1B	Control 1B (untreated dispersion)	Control 1C (crystalline Drug 1)	Control 1D (jet-milled crystalline Drug 1)
C_{max} (ng/ml)	4,953	5,503	1,650	3,622
$AUC_{(0-inf)}$ (ng/ml*hr)	29,700	29,200	11,100	20,700

Example 2

An initial solid amorphous dispersion of 5-(2-(4-(3-benzisothiazolyl)-piperazinyl) ethyl-6-chlorooxindole (Ziprasidone) ("Drug 2") and an HF grade of hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate ("HPMCAS") (HF grade from Shin Etsu, Tokyo, Japan) was made by first mixing Drug 2 in a solvent together with HPMCAS to form a solution. The solution, containing 0.3 wt% Drug 2, 2.7 wt% polymer, and 97.0 wt% methanol, was spray-dried by directing an atomizing spray using a two-fluid external-mix spray nozzle at 110 psi at a feed rate of 29 g/min into the stainless-steel chamber of a Niro PSD-1 spray-dryer, using nitrogen as the drying gas, maintained at a temperature of 120°C at the inlet; the drying gas and evaporated solvent exited the dryer at 75°C.

The resulting solid amorphous dispersion was collected via a cyclone and then dried in a Gruenberg solvent tray-dryer by spreading the spray-dried particles onto polyethylene-lined trays to a depth of not more than 1 cm and then drying them at 40°C for at least 8 hours. The solid amorphous dispersion was in the form of small particles having an average diameter of about 1.0 µm, with a broad distribution of sizes. After drying, the solid amorphous dispersion contained 10 wt% Drug 2.

The glass transition temperature (T_g) as a function of relative humidity was determined for this dispersion. The results are shown in Figure 3. A sample of the dispersion was weighed, placed into a bottle, and 10 wt% water was added to the bottle. The bottle was capped and the sealed bottle was placed in an 80°C oven for 43 hours to create Example 2. This set of treatment conditions yielded a T_g/T value of 0.876.

Control 2A

Control 2A consisted of the untreated initial solid amorphous dispersion used to form Example 2.

Control 2B

Control 2B consisted of crystalline Drug 2 alone.

Control 2C

Control 2C consisted of a physical mixture of 10 wt% crystalline Drug 2 and 90 wt% HPMCAS-HF

Powder X-Ray Diffraction and Thermal Analysis of
Example 2 and Controls 2A and 2B

Example 2 and Controls 2A and 2B were examined using powder x-ray diffraction using the procedures outlined in Example 1. The results of this analysis are summarized in Figure 4, and show that Control 2A exhibited a pattern 110 showing only an amorphous halo, while Example 2 exhibited a pattern 120 showing some diffraction peaks. Crystalline drug of Control 2B exhibited a pattern 130 showing sharp peaks. The diffraction pattern 120 of Example 2 exhibited peaks at 2θ values similar to those of peaks from crystalline Drug 2 (Control 2B). However, not all of the peaks present in Control 2B were present for Example 2, and the peaks that were present were broader than those of Control 2B. Example 2 had a full width at half height for the principal peak at 10.8° 2θ that was 2.9-fold that of the crystalline drug of Example 2B. Using the Scherrer equation described in Example 1, the characteristic size of the semi-ordered regions in Example 2 were estimated to be about 30 nm.

Samples of Example 2 were analyzed using a differential scanning calorimeter (DSC). The T_g of Example 2 under dry conditions was found to be 118°C, which is the same T_g of HPMCAS-HF alone. In addition, the DSC scan of Example 2 showed no evidence of a crystallization peak (exothermic event). The T_g of Control 2A (the untreated dispersion) was determined to be 111°C, with a crystallization peak at 192°C (exothermic event). Thus, essentially all of Drug 2 in Example 2 was in a semi-ordered state.

Concentration Enhancement

The concentration-enhancement provided by Example 2, Control 2B and Control 2C was determined using an *in vitro* dissolution test as follows. Samples containing 3.91 mg of Example 2, 0.36 mg of Control 2B, or 3.9 mg of Control 2C, were separately added to microcentrifuge tubes. The tubes were placed in a 37°C temperature-controlled chamber, and 1.8 mL MFDS solution was added. The contents of the tubes were quickly mixed using a vortex mixer for about 60 seconds. The tubes were then centrifuged at 13,000 G at 37°C for 1 minute. The supernatant was sampled and diluted 1:6 (by volume) with methanol and then analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC). Drug 2 was analyzed by HPLC using a Phenomenex ODS 20 column (250mm x 4.6mm). The mobile phase consisted of 0.02 M KH_2PO_4 (pH 3)/acetonitrile in a volume ratio of 60/40. Drug concentration was calculated by comparing UV absorbance at 254 nm to the absorbance of Drug 2 standards. The contents of the tubes were then again mixed on the vortex mixer and

allowed to stand undisturbed at 37°C until the next sample was taken. Samples of the tubes were collected at 4, 10, 20, 40, 90, and 1200 minutes. The results are shown in Table 7.

Table 7

Example	Time (min)	Drug 2 Concentration (µg/mL)	AUC (min*µg/mL)
Example 2	4	19	0
	10	27	100
	20	36	500
	40	47	1,300
	90	71	4,200
	1200	34	68,100
Control 2B (crystalline Drug 2)	4	14	0
	10	17	100
	20	23	300
	40	19	700
	90	15	1,600
	1200	9	14,900
Control 2C (crystalline Drug 2 mixed with HPMCAS)	0	0	0
	4	5	0
	10	8	0
	20	11	100
	40	14	400
	90	17	1,200
	1200	21	22,300

The concentrations of drug obtained in these samples were used to determine the values of C_{max90} and AUC_{90}. The results are shown in Table 8. As can be seen from these data, Example 2 provided a C_{max90} that was 3.1-fold that of the crystalline control (Control 2B), and an AUC_{90} that was 2.6-fold that of the crystalline control. The data also show that Example 2 provided a maximum drug concentration that was 4.2-fold that of the crystalline drug with polymer (Control 2C), and an AUC_{90} that was 3.5-fold that of Control 2C.

Table 8

Sample	C_{max90} (µg/mL)	AUC_{90} (min*µg/mL)
Example 2	71	4,200
Control 2B Crystalline Drug 2	23	1,600
Control 2C (crystalline Drug 2 mixed with HPMCAS)	17	1,200

In Vivo Tests of Example 2 and Controls 2A and 2B

The composition of Example 2 was placed in a gelatin capsule such that the capsule contained 40 mg of Drug 2. Five fasted male beagle dogs were dosed with one capsule and whole blood samples of 6 ml were taken from the jugular vein using a plasma vacutainer containing sodium heparin with a 20 gauge needle at 0, ¼, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12, and 24 hours post dosing. Samples were spun in a refrigerated (5°C) centrifuge at 3000 rpm for 5 minutes. Resultant plasma samples were poured into 2 ml cryogenic plastic tubes and were stored in a freezer (-20°C) within ½ hour post sampling time. Similar tests were performed with a gelatin capsule containing 40 mg of crystalline Drug 2 (Control 2B).

Table 9 summarizes the results of these tests, which show that Example 2 provided a C_{max} that was 1.9-fold that of the crystalline control (Control 2B), and an AUC(0-inf) that was 2.1-fold that of the crystalline control.

Table 9

Sample	C_{max} (ng/ml)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng*mL/hr)
Example 2	376	2253
Control 2B (crystalline Drug 2)	196	1050

Example 3

An initial solid amorphous dispersion of quinoxaline-2-carboxylic acid [4(R)-carbamoyl-1(S)-3-fluorobenzyl)-2(S), 7-dihydroxy-7-methyl-octyl] amide ("Drug 3") and a vinyl-acetate-vinyl alcohol copolymer (98% hydrolyzed to vinyl alcohol) ("PVA") was made by first mixing Drug 3 in a solvent together with the PVA (supplied by Aldrich, Milwaukee, Wisconsin) to form a solution. The solution, containing 1.35 wt% Drug 3, 0.45 wt% PVA, 49.1 wt% water, and 49.1 wt% methanol was spray-dried by pumping the solution into a "mini" spray-dryer apparatus at a rate of 1.3 mL/min using a Cole Parmer 74900 series rate-controlling syringe pump. The spray-dryer apparatus was equipped with a Spraying Systems Co. two-fluid nozzle, model number SU1A, using nitrogen as the atomizing gas. The nitrogen was pressurized and heated to a temperature of 100°C. The solution was sprayed from the top of an 11-centimeter diameter stainless steel chamber. The resulting solid amorphous spray-dried dispersion was collected on Whatman® 1 filter paper, dried under vacuum, and stored in a dessicator. The solid amorphous dispersion was in the form of small particles. After drying, the solid amorphous dispersion contained 75 wt% Drug 3.

The glass transition temperature (T_g) as a function of relative humidity was determined for this spray-dried dispersion. The results are shown in Figure 5. Treatment conditions that led to a T_g/T value equal to or less than 1.0 (at a specific RH) were chosen in order to optimize performance of the semi-ordered drug while not degrading the drug. Due to the chemical degradation of Drug 3 in the amorphous state at elevated temperatures (greater than about 40°C (313 K)), 40°C/75% RH was chosen as the treatment condition. This yielded a T_g/T value of 0.958. The spray-dried dispersion was treated in a controlled temperature/humidity chamber at 40°C/ 75%RH for 48 hours to create Example 3.

Control 3A

Control 3A consisted of the initial solid amorphous dispersion used to form Example 3 that was not post-treated at elevated temperature and humidity.

Control 3B

Control 3B consisted of crystalline Drug 3 alone.

Powder X-Ray Diffraction and Thermal Analysis of
Example 3 and Controls 3A and 3B

Example 3 and Controls 3A and 3B were examined using powder x-ray diffraction following the procedure outlined in Example 1. The results are shown in Figure 6. These data show that Control 3A (the untreated solid amorphous dispersion) exhibits a diffraction pattern 210 showing only an amorphous halo, while Example 3 exhibited a pattern 220 having some peaks. Crystalline drug of Control 2C exhibited a diffraction pattern 230. Example 3 exhibited a pattern having some diffraction peaks at 2θ values similar to those of peaks from crystalline Drug 3 (Control 3B). However, not all of the peaks present in Control 3B were present for Example 3, and the peaks that were present are broader than those of crystalline drug. Example 3 had a full width at half height for the peak at 8.5° 2θ that was 2.5-fold that of crystalline drug of Control 3B, a full width at half height for the peak at 9.9° 2θ that was 2.0-fold that of Control 3B, and a full width at half height for the peak at 13.2° 2θ that was 2.0-fold that of Control 3B.

The width of the peaks present in the diffractogram of Example 3 were used to estimate the characteristic size of the semi-ordered regions, as outlined in Example 1. Using the peaks at 8.6° and 9.9° 2θ and assuming crystals of Control 3B to be predominantly larger than 10 μm, the semi-ordered regions in Example 3 were estimated to have a characteristic size of about 35 nm.

DSC analysis of Example 3 and Controls 3A and 3B were used to estimate the percent of Drug 3 in Example 3 that was semi-ordered. DSC analysis of Control 3A (the untreated dispersion) showed no evidence of heat flow that would be associated with an ordering or melting event, indicating that any thermal events observed in Example 3 could be attributed to the use of treatment conditions. Example 3 showed a significant heat flow (endothermic event) attributed to a melt of semi-ordered regions. The onset was at 105° with the peak at 137° and the end at 145°. This melt was much broader and shifted to lower temperature than the melt (endothermic event) from pure crystalline drug (control 3B), which showed an onset temperature of 135°, a peak at 144°, and the end at 149°. These changes in the DSC scan were consistent with the melting species in Example 3 being more disordered than the melting species in Control 3B. Comparison of the endothermic event from Example 3 with the DSC scan of Control 3B indicated that the drug in Example 3 was about 58% semi-ordered. (The amount of semi-ordered drug may have been underestimated by this method due to the fact that semi-ordered regions would not have the same heat of fusion as bulk crystalline drug.)

Concentration Enhancement

The concentration-enhancement provided by Example 3 over Control 3B was demonstrated in dissolution tests. For these tests, samples containing 4.8 mg of Example 3 and 3.6 mg of Control 3B were separately added to microcentrifuge tubes. The tubes were placed in a 37°C temperature-controlled chamber, and 1.8 mL PBS at pH 6.5 and 290 mOsm/kg was added. The contents of the tubes were quickly mixed using a vortex mixer for about 60 seconds. The tubes were then centrifuged at 13,000 G at 37°C for 1 minute, and the supernatant was sampled and diluted 1:6 (by volume) with methanol and analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC). Drug 3 was analyzed by HPLC using a Kromasil C_4 column (250 mm x 4.6 mm). The mobile phase consisted of 0.2 vol% H_3PO_4/acetonitrile in a volume ratio of 45/55. Drug concentration was calculated by comparing UV absorbance at 245 nm to the absorbance of Drug 3 standards.

The contents of the tubes were then again mixed on the vortex mixer and allowed to stand undisturbed at 37°C until the next sample was taken. Samples of the tubes were collected at 4, 10, 20, 40, 90, and 1200 minutes. The results are shown in Table 10.

Table 10

Example	Time (min)	Drug 3 Concentration (µg/mL)	AUC (min*µg/mL)
Example 3	0	0	0
	4	322	640
	10	422	2,900
	20	457	7,300
	40	488	16,800
	90	506	41,700
	1200	507	603,900
Control 3B (crystalline Drug 3)	0	0	0
	4	274	550
	10	266	2,200
	20	338	5,200
	40	289	11,500
	90	300	26,200
	1200	303	360,900

The concentrations of drug obtained in these samples were used to determine the values of C_{max90} and AUC_{90}. The results are shown in Table 11. As can be seen from the data, Example 3 provided a C_{max90} that was 1.5-fold that of the crystalline Drug 3 alone (Control 3B) and an AUC_{90} that was 1.6-fold that of the crystalline Drug 3 alone.

Table 11

Sample	C_{max90} (μg/mL)	AUC_{90} min*μg/mL
Example 3	506	41,700
Control 3B (crystalline Drug 3)	338	26,200

The terms and expressions which have been employed in the foregoing specification are used therein as terms of description and not of limitation, and there is no intention, in the use of such terms and expressions, of excluding equivalents of the features shown and described or portions thereof, it being recognized that the scope of the invention is defined and limited only by the claims which follow.

Throughout this application, various publications are referenced. The disclosures of these publications in their entireties are hereby incorporated by reference into this application for all purposes.

What is claimed is:

1. A composition comprising:

(a) a solid comprising a low-solubility drug and a concentration-enhancing polymer;

(b) said concentration-enhancing polymer being present in said composition in a sufficient amount so that said composition provides enhanced concentration of said low-solubility drug in a use environment relative to a first control composition consisting essentially of a mixture of an equivalent amount of said drug in crystalline form and an equivalent amount of said concentration-enhancing polymer; and

(c) wherein at least a portion of said drug is present in drug-rich regions and said drug-rich regions are interspersed throughout drug-poor, polymer-rich regions, and wherein at least 20 wt% of said low-solubility drug is in a semi-ordered state.

2. The composition of claim 1 wherein said composition provides improved stability relative to a second control composition consisting essentially of a solid amorphous dispersion of an equivalent amount of said drug and an equivalent amount of said concentration-enhancing polymer, wherein said drug in said second control composition is at least 90 wt% amorphous.

3. The composition of claim 1 wherein said drug in said semi-ordered state exhibits at least one of:

(a) a powder x-ray diffraction pattern that is different from a powder x-ray diffraction pattern of said first control composition, wherein at least one peak present in said diffraction pattern of said first control composition is not present in said diffraction pattern of said drug in said composition;

(b) a powder x-ray diffraction pattern having at least one peak that has a full width at half height of at least 1.1-fold that of an equivalent peak exhibited by said drug in said first control composition;

(c) a glass transition temperature that is different than the glass transition temperature of a second control composition, said second control composition consisting essentially of a solid amorphous dispersion of an equivalent amount of said drug and an equivalent amount of said concentration-enhancing polymer, wherein said drug in said second control composition is at least 90 wt% amorphous; and

(d) an onset or maximum in the melt endotherm that is at a lower temperature

than the onset or maximum in the melt endotherm of said drug in said first control composition.

4. The composition of claim 1 wherein said drug has a melt temperature T_m measured in Kelvin and a glass transition temperature T_g measured in Kelvin, and T_m/T_g is at least 1.3.

5. The composition of claim 1 wherein at least 40 wt% of said drug is in said semi-ordered state.

6. The composition of claim 1 wherein said drug-rich regions have a characteristic size in their smallest dimension of less than about 100 nm.

7. The composition of claim 1 wherein said enhanced concentration is characterized by at least one of:

(a) a maximum dissolved concentration of said drug in said use environment that is at least 1.25-fold that provided by said first control composition;

(b) a dissolution area under a concentration versus time curve for a period of at least 90 minutes that is at least 1.25-fold that provided by said first control composition; and

(c) a relative bioavailability of at least 1.25 relative to said first control composition.

8. The composition of claim 2 wherein said improved stability is characterized by at least one of:

(a) a crystallization rate that is less than 90% of the crystallization rate of said drug in said second control composition;

(b) a relative degree of improvement in chemical stability of at least 1.25 relative to said second control composition; and

(c) a relative degree of improvement in dissolution performance stability of at least 1.25 relative to said second control composition.

9. A process for forming a pharmaceutical composition, comprising:

(a) forming an amorphous dispersion comprising a low-solubility drug and a concentration-enhancing polymer;

(b) treating said amorphous dispersion to increase the mobility of said drug in said amorphous dispersion by at least one of (1) heating said dispersion and (2) exposing

FIG. 1

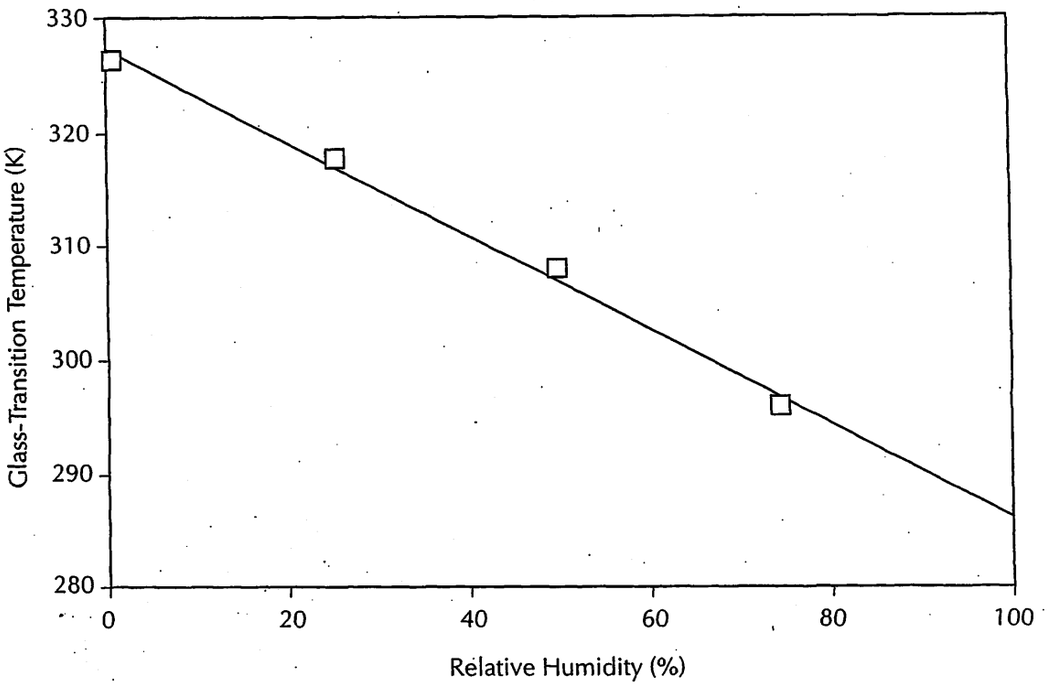

330
320
310
300
290
280
Glass-Transition Temperature (K)
0
20
40
60
80
100
Relative Humidity (%)

FIG. 2

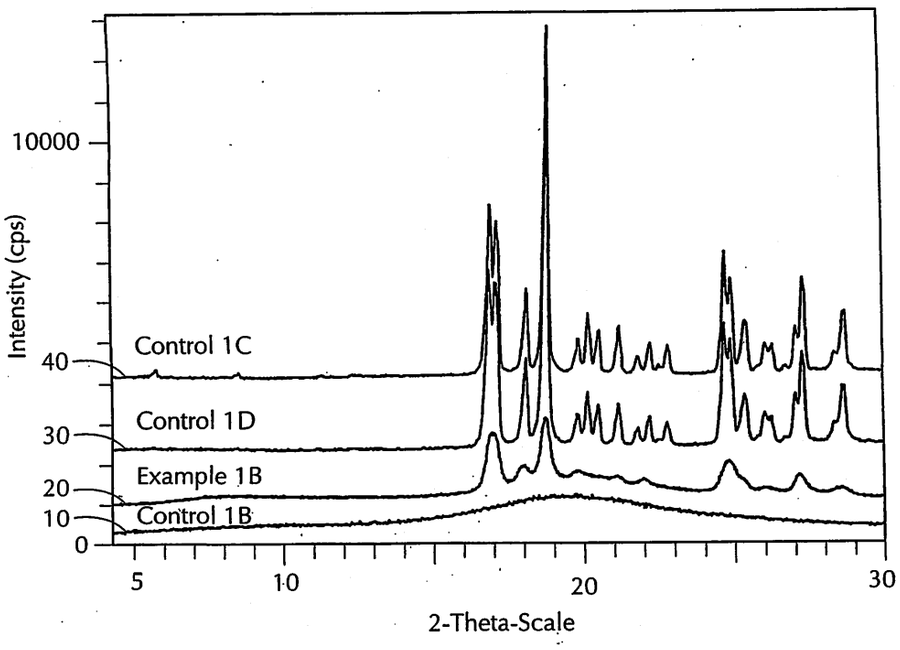

10000
40
30
20
10
0
Intensity (cps)
Control 1C
Control 1D
Example 1B
Control 1B
5
10
20
30
2-Theta-Scale

FIG. 3

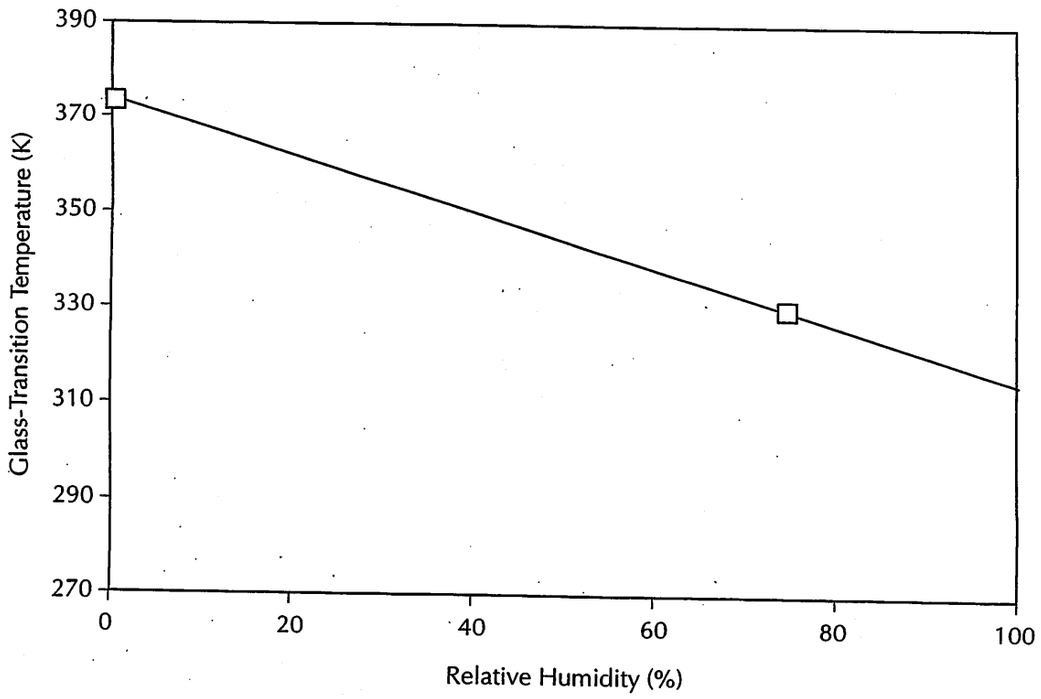

390
370
350
330
310
290
270
Glass-Transition Temperature (K)
0
20
40
60
80
100
Relative Humidity (%)

FIG. 4

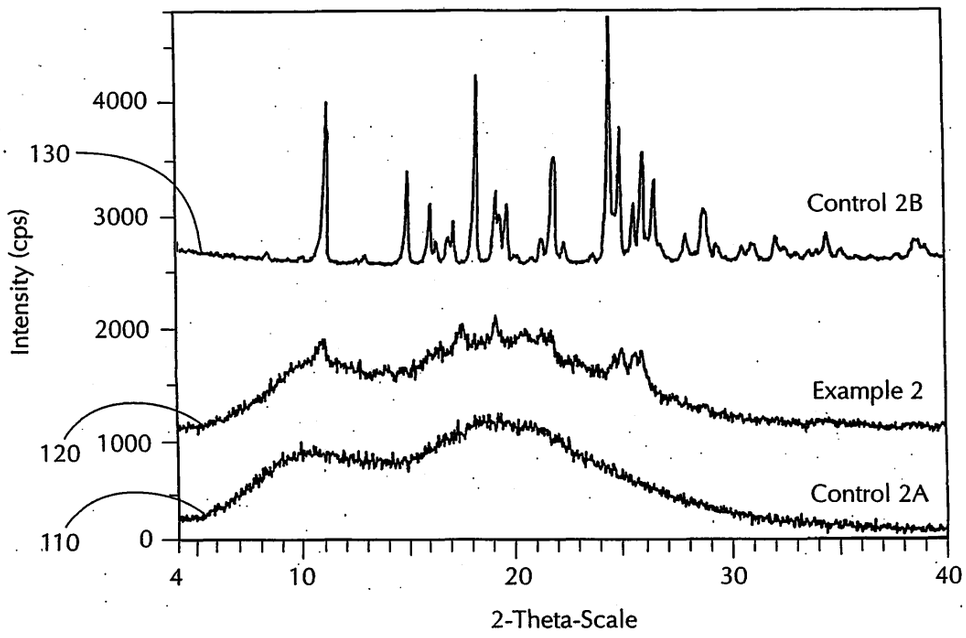

Intensity (cps)
4000
3000
2000
1000
0
130
120
110
Control 2B
Example 2
Control 2A
4
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG. 5

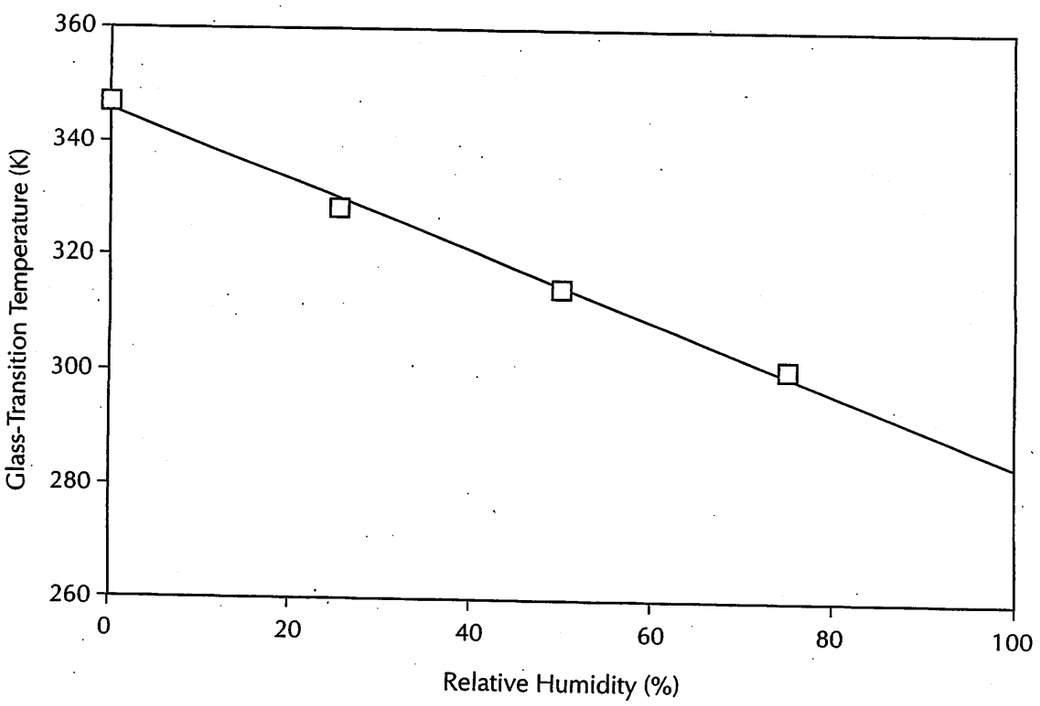

Glass-Transition Temperature (K)
360
340
320
300
280
260
0
20
40
60
80
100
Relative Humidity (%)

FIG. 6

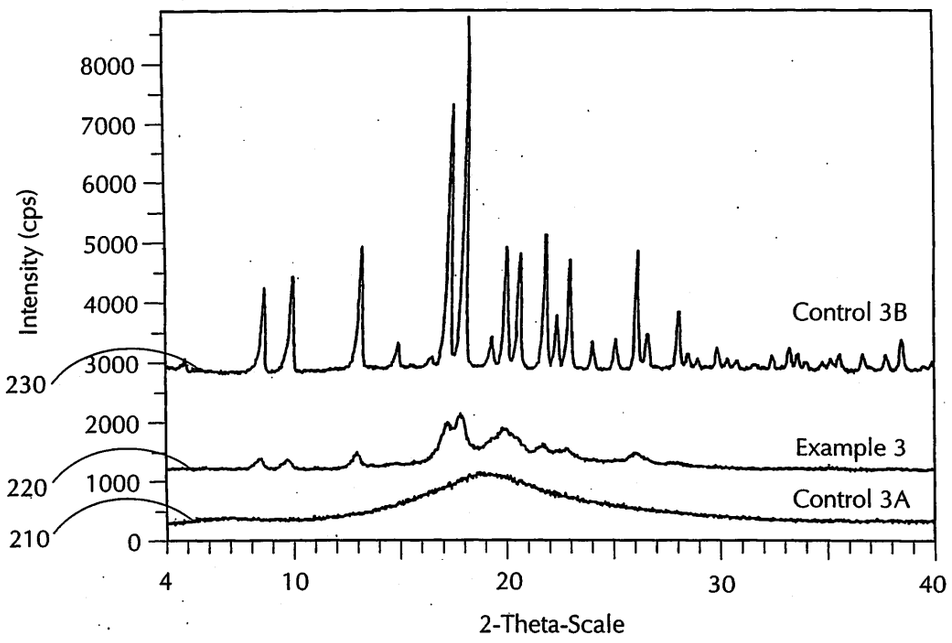

8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Intensity (cps)
230
220
210
Control 3B
Example 3
Control 3A
4
10
20
30
40
2-Theta-Scale

FIG. 7

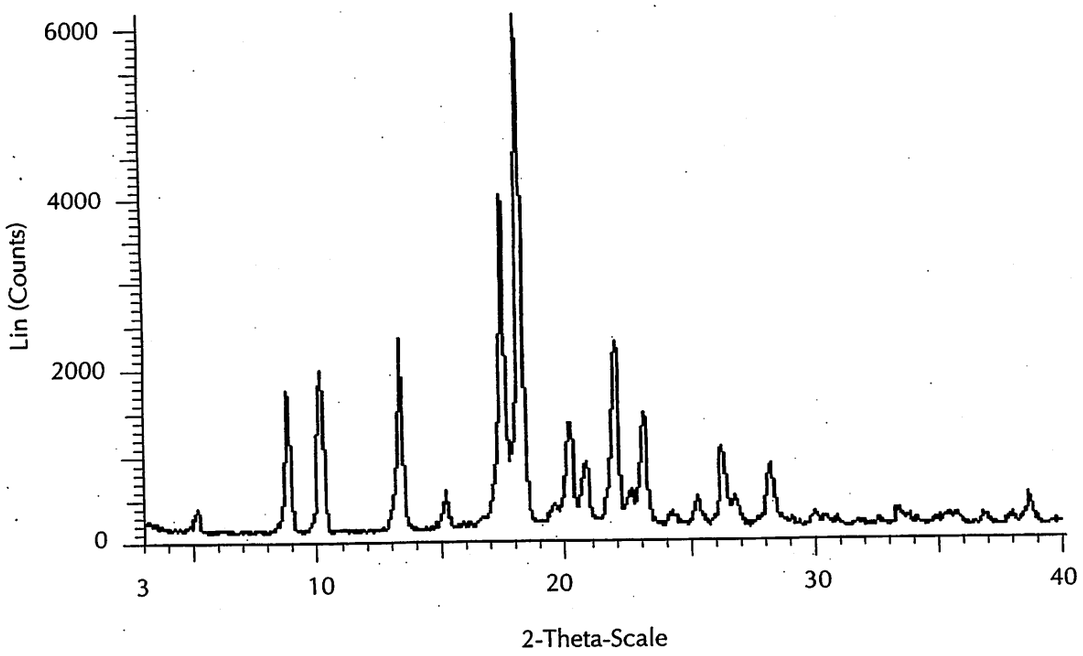


FIG. 8

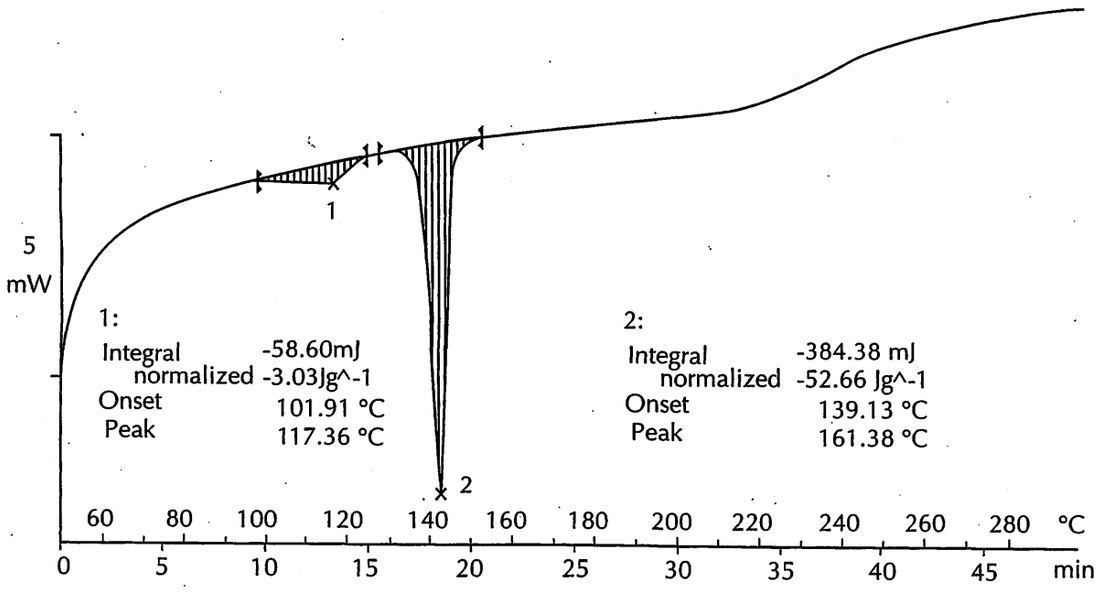

5
mW
1:
Integral -58.60mJ
normalized -3.03Jg^-1
Onset 101.91 °C
Peak 117.36 °C
2:
Integral -384.38 mJ
normalized -52.66 Jg^-1
Onset 139.13 °C
Peak 161.38 °C
1
2
60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 min

FIG. 9

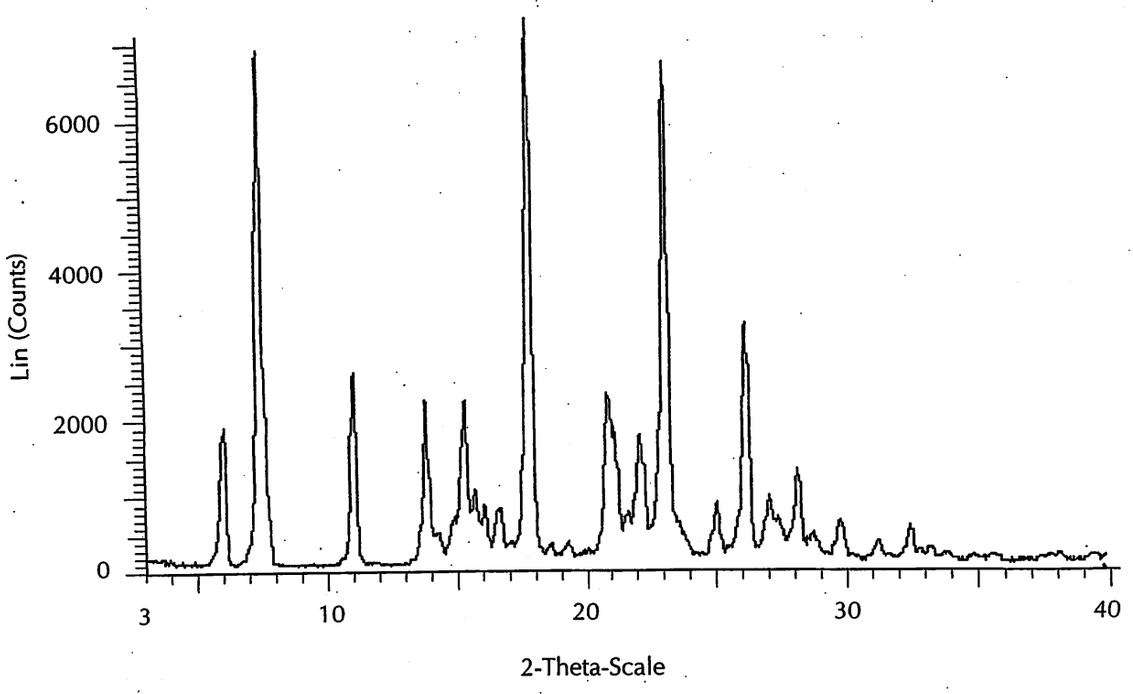


FIG. 10

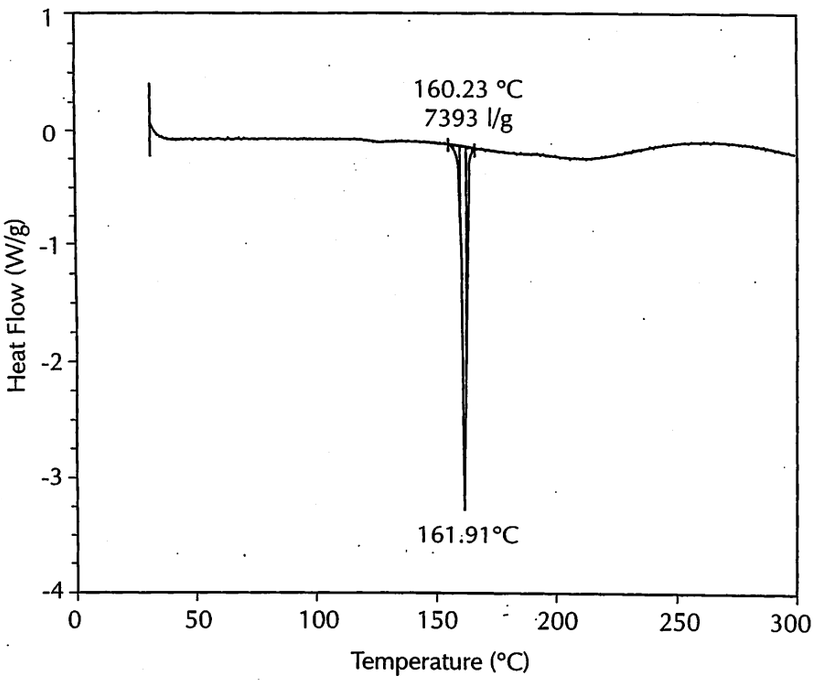
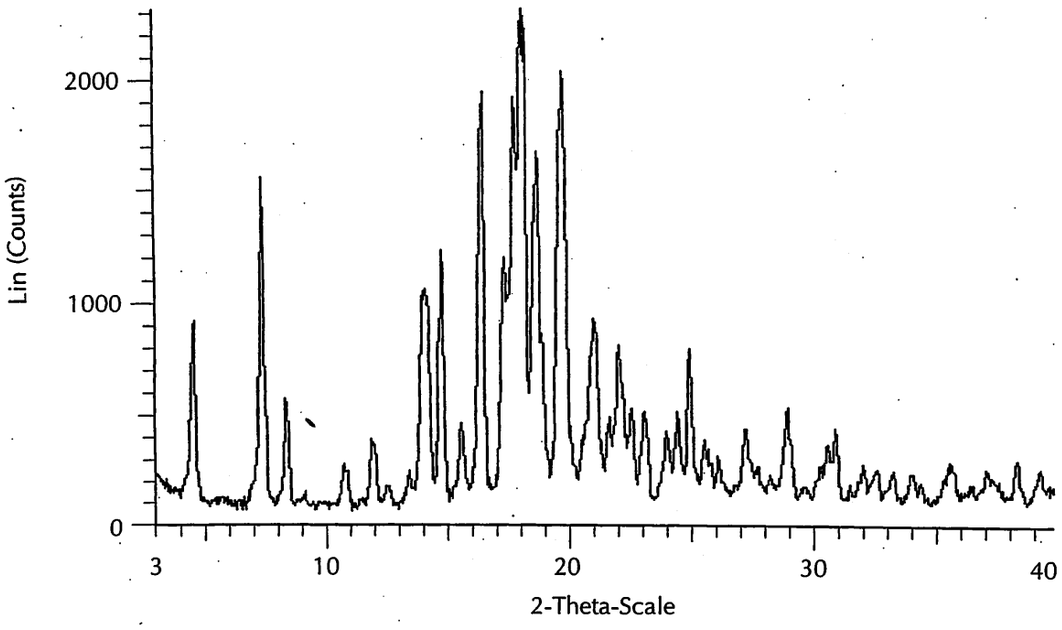

160.23 °C
7393 l/g
161.91°C
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300

FIG. 11



WO 2004/011342

PCT/IB2003/003465

FIG. 12

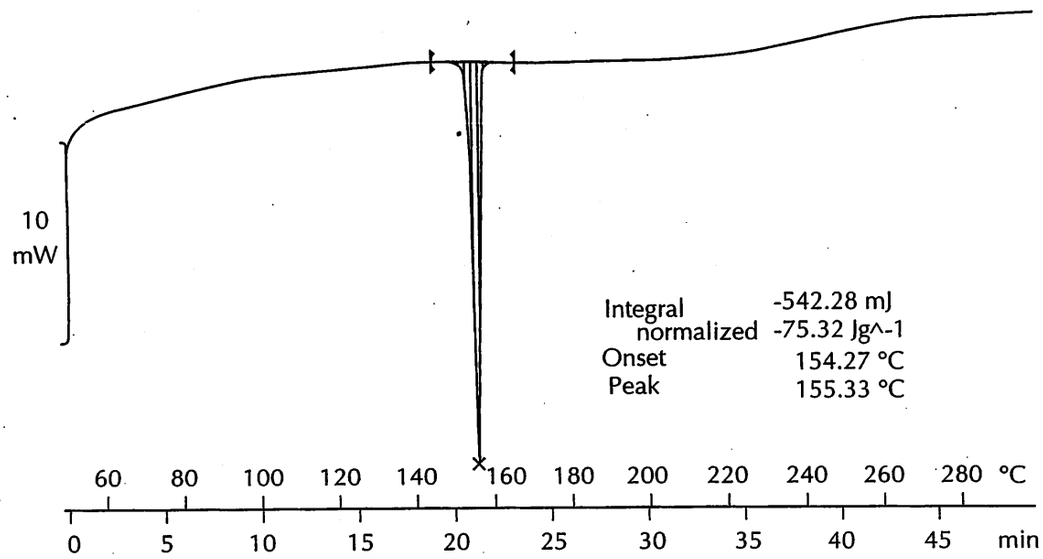


FIG. 13

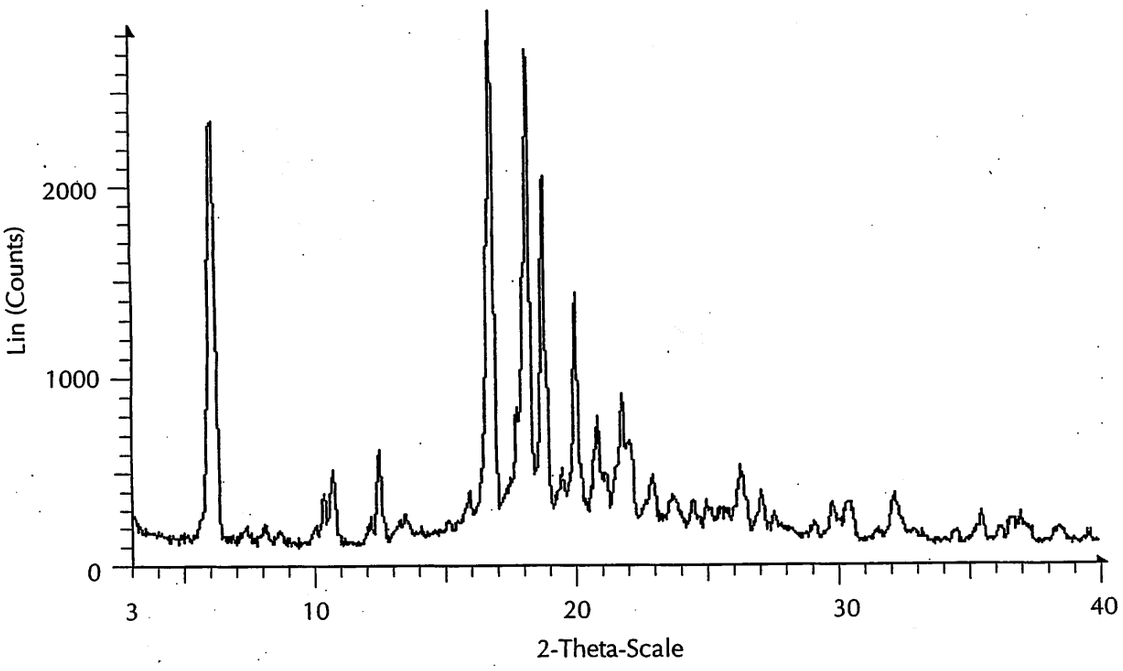


FIG. 14

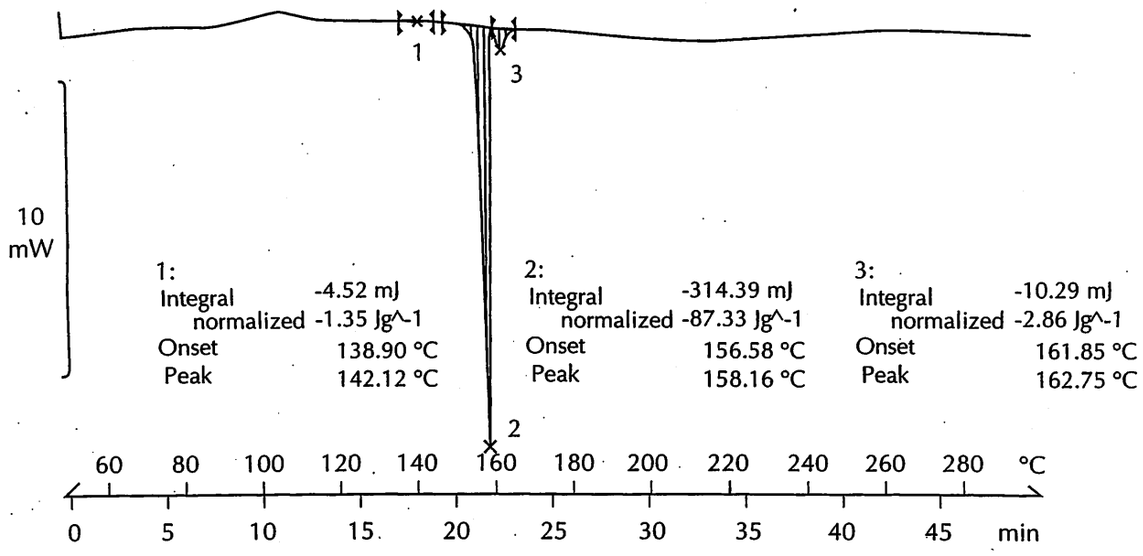

1
3
10
mW
1:
Integral -4.52 mJ
normalized -1.35 Jg^-1
Onset 138.90 °C
Peak 142.12 °C
2:
Integral -314.39 mJ
normalized -87.33 Jg^-1
Onset 156.58 °C
Peak 158.16 °C
3:
Integral -10.29 mJ
normalized -2.86 Jg^-1
Onset 161.85 °C
Peak 162.75 °C
2
60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 min

FIG. 15

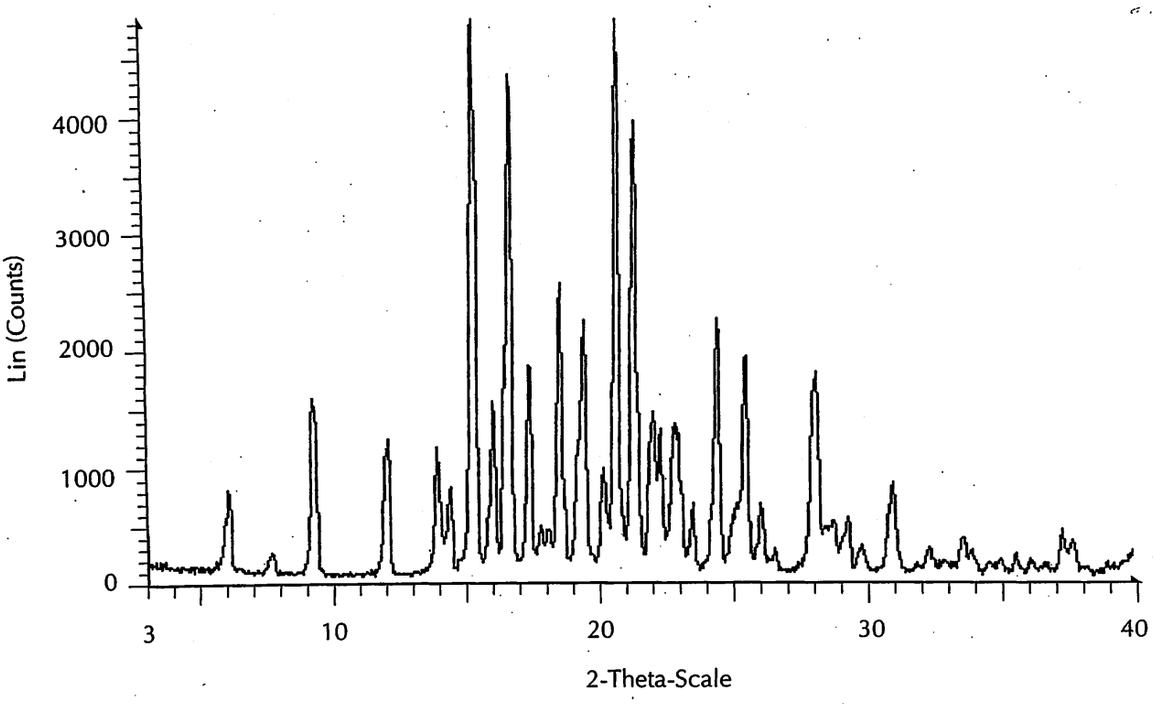


FIG. 16

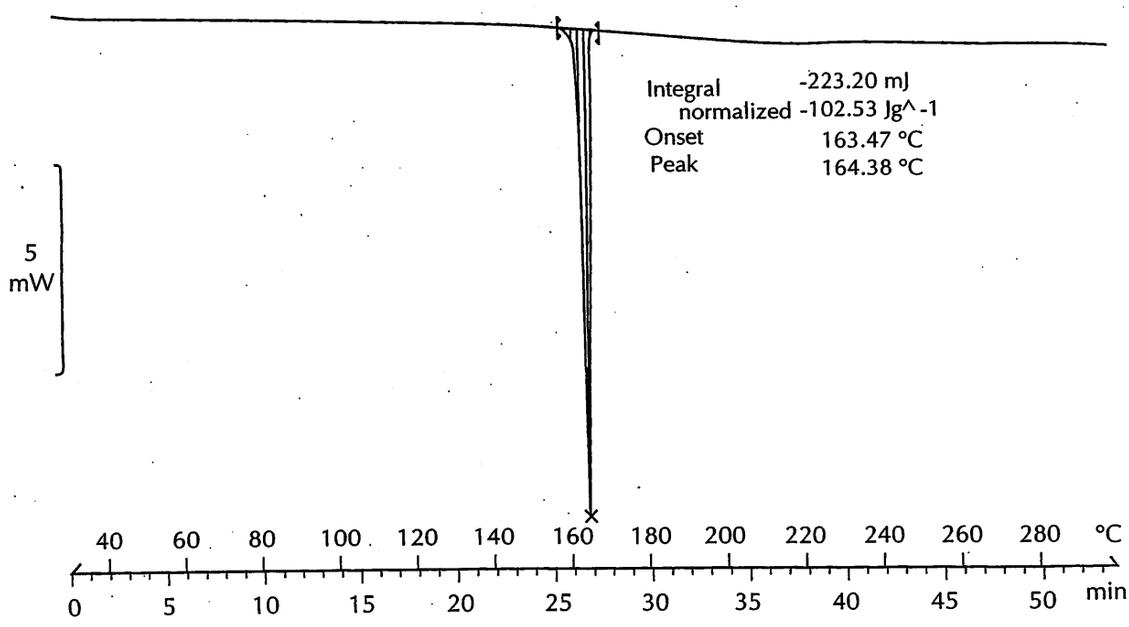

Integral -223.20 mJ
normalized -102.53 Jg^-1
Onset 163.47 °C
Peak 164.38 °C
5
mW
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 min

FIG. 17

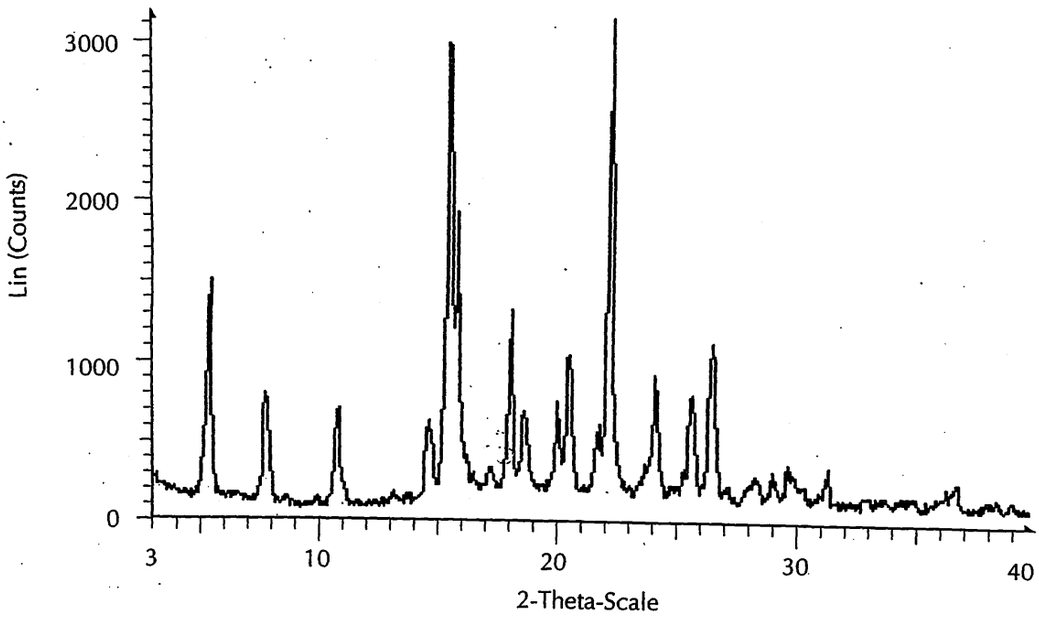


FIG. 18

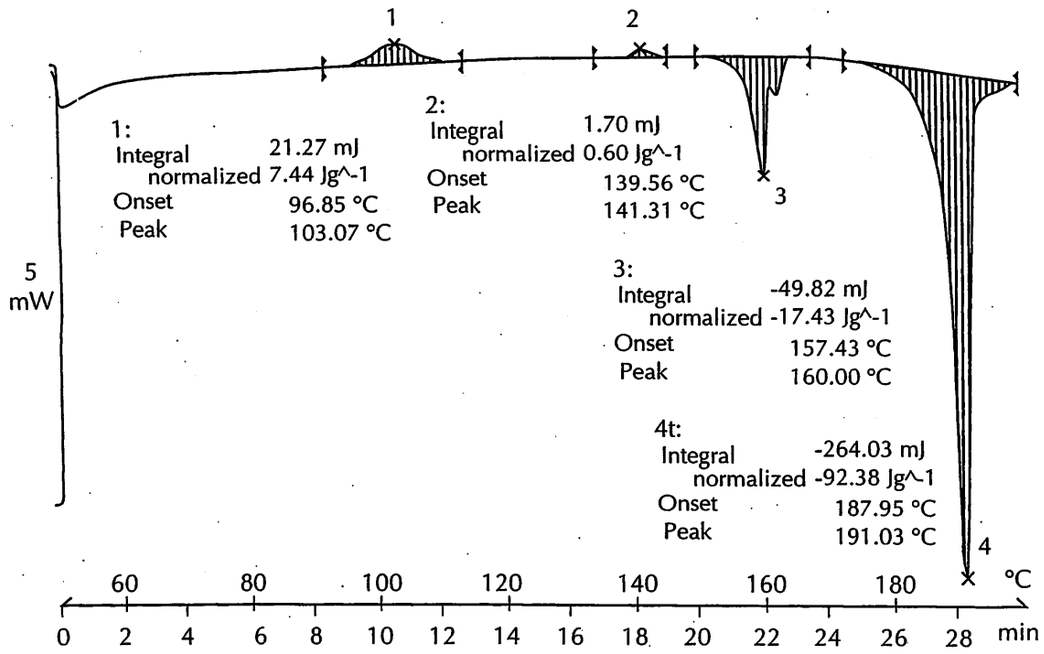

1
2
3
4
1:
Integral 21.27 mJ
normalized 7.44 Jg^-1
Onset 96.85 °C
Peak 103.07 °C
2:
Integral 1.70 mJ
normalized 0.60 Jg^-1
Onset 139.56 °C
Peak 141.31 °C
3:
Integral -49.82 mJ
normalized -17.43 Jg^-1
Onset 157.43 °C
Peak 160.00 °C
4t:
Integral -264.03 mJ
normalized -92.38 Jg^-1
Onset 187.95 °C
Peak 191.03 °C
5
mW
60
80
100
120
140
160
180
°C
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
min

FIG. 19

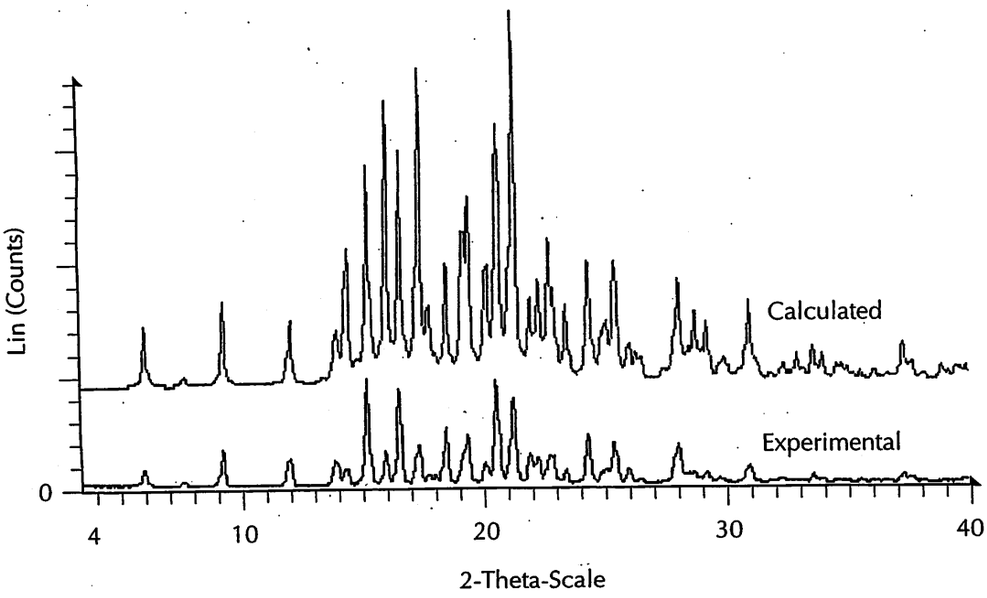

Lin (Counts)
0
4
10
20
30
40
2-Theta-Scale
Calculated
Experimental

FIG. 20

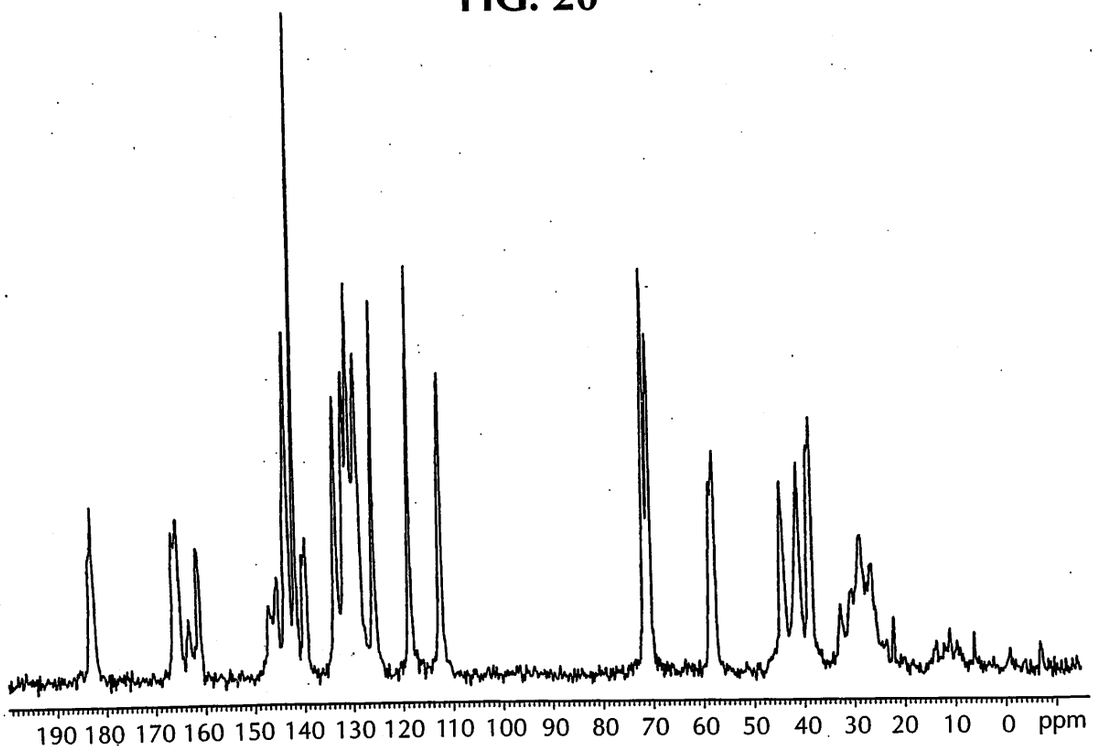

190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

FIG. 21

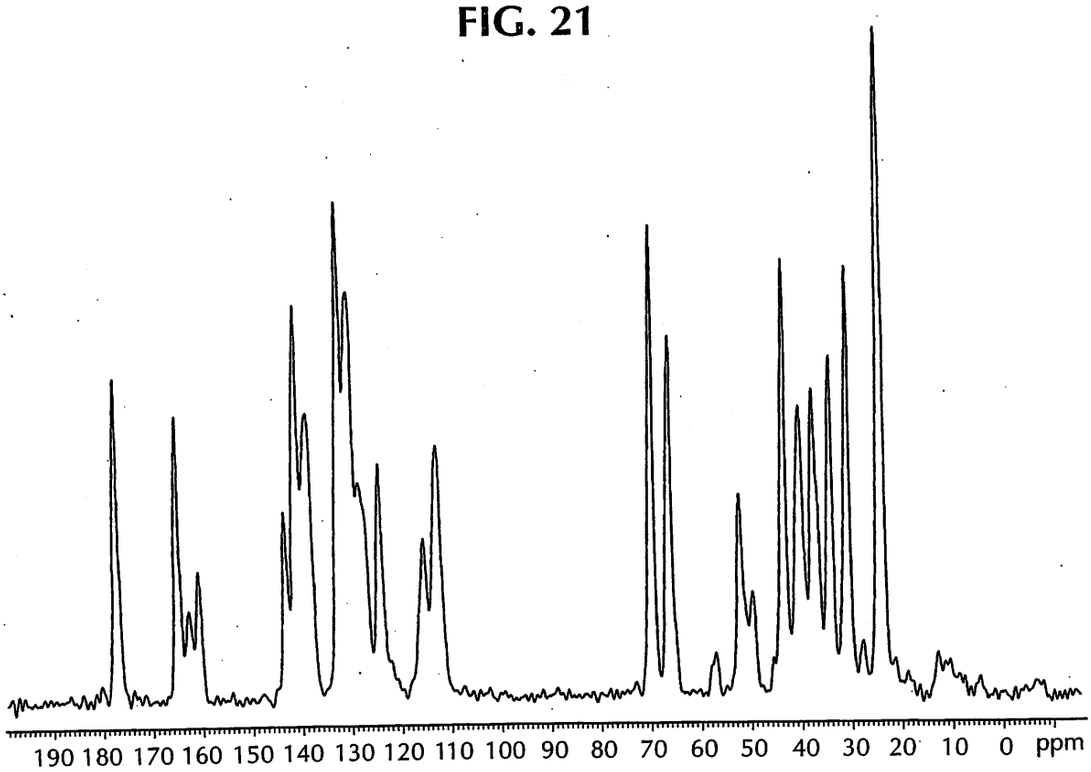
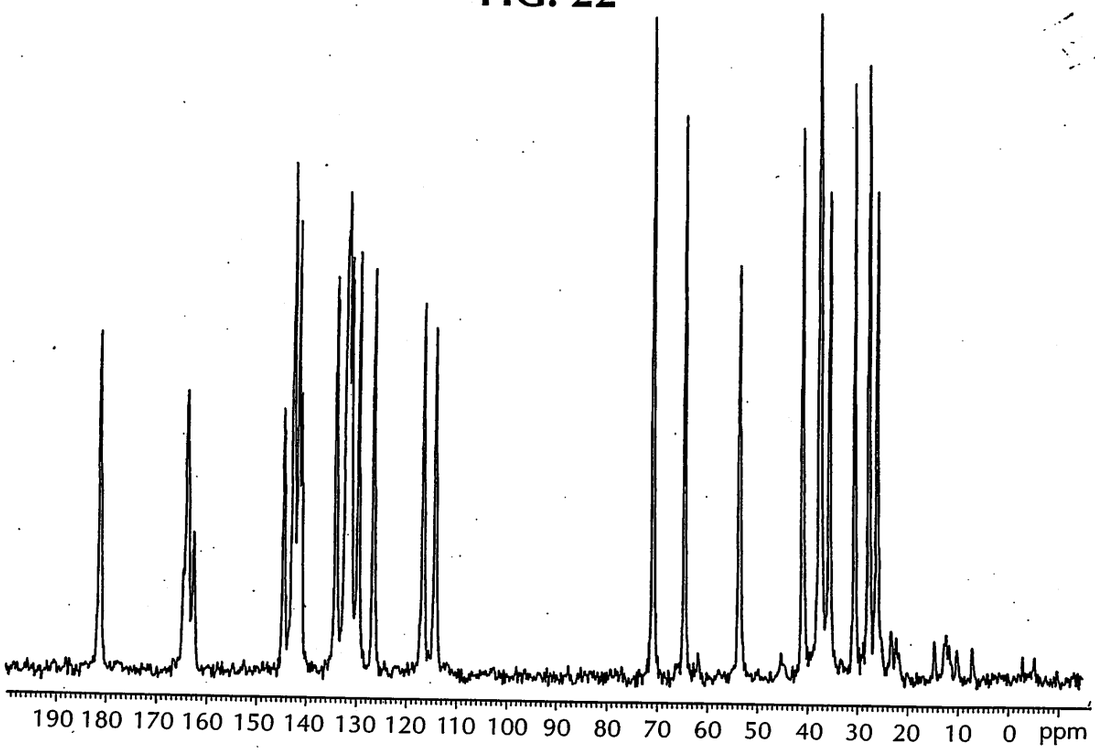

190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

FIG. 22


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

122

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE FÁRMACOS SEMIORDENADOS Y POLÍMEROS

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas de un fármaco en un estado semiordenado y a un polímero que mejora la solubilidad del fármaco y potencia la concentración del fármaco en un entorno de uso.

Los fármacos de baja solubilidad a menudo muestran una baja biodisponibilidad o absorción irregular, estando afectado el grado de irregularidad por factores tales como el nivel de dosis, el estado de alimentación del paciente y la forma del fármaco. El aumento de la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad ha sido el objeto de muchas investigaciones. El aumento de la biodisponibilidad depende de mejorar la concentración del fármaco disuelto en solución para mejorar la absorción.

Es bien conocido que para un fármaco de baja solubilidad que puede existir en forma cristalina o amorfa, la forma amorfa puede proporcionar temporalmente una mayor concentración acuosa de fármaco respecto a la concentración de equilibrio obtenida por la disolución de la forma cristalina del fármaco en un entorno de uso. Dichas formas amorfas pueden estar constituidas por sólo el fármaco amorfo, una dispersión del fármaco en un material de matriz, o el fármaco adsorbido sobre un sustrato. Se cree que dichas formas amorfas del fármaco pueden disolverse más rápidamente que la forma cristalina, disolviéndose a menudo más rápido de lo que el fármaco puede precipitar o cristalizar de la solución. Como resultado, la forma amorfa puede proporcionar temporalmente una concentración superior al equilibrio del

fármaco.

Aunque dichas formas amorfas pueden mostrar temporalmente una concentración potenciada del fármaco en un entorno de uso, sin embargo la concentración mejorada es a menudo de corta duración. Típicamente, la concentración de fármaco inicialmente potenciada es sólo temporal, y vuelve rápidamente a la concentración de equilibrio menor.

Un enfoque para aumentar la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad ha implicado formar dispersiones amorfas de fármacos con polímeros. Los ejemplos de intentos para aumentar la concentración de fármaco formando una dispersión del fármaco con un polímero incluyen Nakamichi *et al.*, patente de EE.UU. nº 5.456.923 y Curatolo *et al.*, documento EP 0901786A2.

Un problema cuando se utiliza la forma acuosa de un fármaco es que el fármaco sólido puede no ser físicamente estable en la forma amorfa. A menudo, la forma cristalina del fármaco tiene una energía libre menor, y por tanto con el tiempo el fármaco amorfo tenderá a cristalizar. La velocidad de cristalización puede influirse por las condiciones de almacenamiento, tales como temperatura y humedad, así como por los constituyentes de la invención.

De forma similar, una dispersión amorfa sólida de polímero y fármaco puede ser inestable en algunos casos, debido a la inestabilidad de la dispersión o al fármaco mismo. Por ejemplo, la dispersión puede ser físicamente inestable, causando que el fármaco amorfo se separe de la dispersión. Una vez se separa el fármaco de la dispersión, puede ser entonces susceptible de cristalizar. Como alternativa, el fármaco en la dispersión amorfa puede ser químicamente inestable. El fármaco puede degradarse con el tiempo a niveles moderados de temperatura y humedad o el fármaco puede reaccionar con

otros constituyentes de la dispersión, dando como resultado una reducción de la potencia y un aumento de las impurezas relacionadas con el fármaco.

En consecuencia, lo que se sigue deseando es una composición que comprenda un fármaco en una forma que sea física y/o químicamente estable en condiciones de almacenamiento típicas, que pueda formarse mediante condiciones de procesamiento prácticas y que pueda potenciar la disolución y/o la biodisponibilidad de fármacos poco solubles. Estas necesidades, y otras que resultarán evidentes para un experto en la técnica, se satisfacen por la presente invención, que se resume y describe con detalle a continuación.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden:

(a) un sólido que comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración;

(b) estando presente el citado polímero potenciador de la concentración en la citada composición en una cantidad suficiente para que la citada composición proporcione una concentración potencitada del citado fármaco de baja solubilidad en un entorno de uso respecto a una primera composición de control constituida esencialmente por una mezcla de una cantidad equivalente del citado fármaco en forma cristalina y una cantidad equivalente del citado polímero potenciador de la concentración; y

(c) en las que al menos una porción del citado fármaco está presente en regiones ricas en fármaco, y las citadas regiones ricas en fármaco están intercaladas a lo largo de regiones pobres en fármaco ricas en polímero, y en las que al menos un 20% en peso del citado fármaco de baja solubilidad está

en un estado semiordenado.

En una realización preferida, la composición proporciona una estabilidad mejorada respecto a una segunda composición de control constituida esencialmente por una dispersión amorfa sólida de una cantidad equivalente del citado fármaco y una cantidad equivalente del citado polímero potenciador de la concentración, en la que el citado fármaco en la citada segunda composición de control es al menos un 90% en peso amorfo.

En una composición preferida, el fármaco en la citada composición exhibe al menos uno de:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que es diferente del patrón de difracción de rayos X en polvo de la citada primera composición de control, en el que al menos un pico presente en el citado patrón de difracción de la citada primera composición de control no está presente en el citado patrón de difracción del citado fármaco en la citada composición;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos un pico que tiene una anchura total a mitad de altura de al menos 1,1 veces la de un pico equivalente exhibido por el citado fármaco en la citada primera composición de control;

(c) una temperatura de transición vítrea que es diferente de la temperatura de transición vítrea de la citada segunda composición de control; y

(d) un inicio o máximo en la endotermia de fusión que está a una temperatura inferior al inicio o máximo en la endotermia de fusión del citado fármaco en la citada primera composición de control.

En otra realización preferida, la composición comprende de aproximadamente un 20% en peso a aproximadamente un 70% en peso de fármaco.

En otra realización preferida, al menos un 40% en peso del citado fármaco en la citada composición está en el citado estado semiordenado.

En otra realización preferida, el citado fármaco comprende una pluralidad de partículas, comprendiendo preferiblemente las citadas partículas las citadas regiones ricas en fármaco con un tamaño característico de menos de aproximadamente 100 nm.

En aún otra realización preferida, al menos un 50% en peso de las citadas partículas son cada una menor de aproximadamente 100 μm de diámetro.

En todavía otra realización preferida, la concentración potenciada se caracteriza por al menos uno de:

(a) una concentración disuelta máxima del citado fármaco en el citado entorno de uso que es al menos 1,25 veces la proporcionada por la citada primera composición de control;

(b) un área de disolución bajo la curva de concentración frente al tiempo durante un periodo de al menos 90 minutos que es al menos 1,25 veces la proporcionada por la citada primera composición de control; y

(c) una biodisponibilidad relativa de al menos 1,25 respecto a la citada primera composición de control.

En otra realización preferida, el polímero potenciador de la concentración tiene una temperatura de transición vítrea de al menos 70ºC cuando se equilibra con aire húmedo que tiene una humedad relativa de un 50%.

En otra realización preferida, la citada estabilidad mejorada se caracteriza por al menos uno de:

(a) una velocidad de cristalización que es menor de un 90% de la velocidad de cristalización del citado fármaco en la citada segunda composición

de control;

(b) un grado relativo de mejora de la estabilidad química de al menos 1,25 veces respecto a la citada segunda composición de control; y

(c) un grado relativo de mejora de la estabilidad del rendimiento de disolución de al menos 1,25 veces respecto a la citada segunda composición de control.

En otra realización preferida, el fármaco tiene un valor de T_m-T_g de al menos 70°C. En otra realización preferida, el fármaco tiene un valor de T_m/T_g (K/K) de al menos 1,3, más preferiblemente al menos 1,4, y aún más preferiblemente al menos 1,5.

En otra realización preferida, el fármaco comprende un inhibidor de CCR1. Preferiblemente, el fármaco comprende [4(*R*)-carbamoil)-1(*S*)-3-fluorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico; o [1-bencil-4-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoilbutil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a procesos para formar una composición farmacéutica, que comprenden:

(a) formar una dispersión amorfa que comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración;

(b) tratar la citada dispersión amorfa para aumentar la movilidad del citado fármaco en la citada dispersión amorfa mediante al menos uno de (1) calentar la citada dispersión y (2) exponer la citada dispersión a un agente potenciador de la movilidad; y

(c) convertir al menos un 20% en peso del citado fármaco de baja solubilidad a un estado semiordenado.

En una realización preferida, la etapa de tratar la citada dispersión comprende tanto calentar la citada dispersión como exponer la citada dispersión al citado agente potenciador de la movilidad.

En otra realización preferida, el agente potenciador de la movilidad es un vapor, preferiblemente agua, acetona, acetato de etilo, metanol, etanol, propanol, butanol, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, tolueno, 1,1,1-tricloroetano o mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, la dispersión se calienta a una temperatura T tal que T_g/T es menor o igual a aproximadamente 1,0, siendo la citada T_g la temperatura de transición vítrea de la citada dispersión amorfa sólida en presencia del citado agente potenciador de la movilidad, y estando medidas la citada T y la citada T_g en Kelvin.

En otra realización preferida, la velocidad máxima de conversión del fármaco del estado amorfo a semiordenado tiene un valor de al menos aproximadamente 0,25% en peso por hora, preferiblemente al menos aproximadamente 1,7% en peso por hora.

En otra realización preferida, se convierte al menos un 40% en peso del citado fármaco en el citado estado semiordenado en 48 horas.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a composiciones formadas mediante cualquiera de los procesos descritos en la presente memoria.

Las composiciones de la presente invención tienen diversas ventajas. En algunos aspectos, las composiciones de la presente invención proporcionan una estabilidad mejorada del fármaco respecto a dispersiones sólidas amorfas. Como se describe anteriormente, el fármaco amorfo en una dispersión sólida

amorfa convencional puede tender a cristalizar lentamente con el tiempo en condiciones de almacenamiento ambientales, dando como resultado una capacidad reducida de potenciar la concentración de fármaco disuelto en un entorno de uso en forma de cristales grandes de la forma de fármaco. Como alternativa, el fármaco amorfo en una dispersión amorfa convencional puede degradarse o reaccionar. En contraposición, las composiciones de la presente invención pueden proporcionar una estabilidad mejorada, física o química o ambas, en condiciones de almacenamiento ambientales o aceleradas.

Las composiciones de la presente invención se forman generalmente controlando la velocidad a la que un fármaco se convierte desde un estado desordenado a un estado semiordenado. Generalmente, la movilidad del fármaco en el estado desordenado se aumenta temporalmente proporcionando calor o un agente potenciador de la movilidad o ambos, de tal modo que el fármaco se convierte de forma relativamente rápida al estado semiordenado. Dicha conversión rápida de fármaco de un estado dispersado a regiones ricas en fármaco proporciona pequeños dominios de fármaco semiordenado que están dispersados en una fase pobre en fármaco rica en polímero. Generalmente, la movilidad del fármaco en la fase rica en polímero se reduce en gran medida, estabilizando así los pequeños dominios ricos en fármaco y evitando su crecimiento a grandes dominios de fármaco o cristales. El fármaco en dicho estado semiordenado contrasta con los grandes dominios de fármaco cristalino formados generalmente permitiendo al fármaco cristalizar lentamente de la dispersión. La conversión del fármaco al estado semiordenado deseado de la presente invención da como resultado composiciones que pueden tener una estabilidad relativa mejorada respecto a una dispersión sólida amorfa convencional, pero sin embargo proporcionan un buen rendimiento de

disolución. Este es un resultado sorprendente, puesto que la lenta formación de cristales en una dispersión sólida amorfa está habitualmente acompañada por una reducción del rendimiento de disolución. Como consecuencia de la estabilidad mejorada, las propiedades de disolución mejoradas de las composiciones no se reducen tan rápidamente con el tiempo como las de las dispersiones sólidas amorfas convencionales en condiciones típicas de almacenamiento ambiental.

Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna, los presentes inventores creen que la estabilidad mejorada de las composiciones de la presente invención puede ser el resultado de la formación de regiones pequeñas ricas en fármaco que comprenden fármaco semiordenado distribuidas por regiones pobres en fármaco ricas en polímero. Debido a que el fármaco puede estar presente en regiones pequeñas semiordenadas, es capaz de proporcionar concentraciones acuosas potenciadas de fármaco disuelto cuando se administra a un entorno de uso respecto a la administración de fármaco en forma de cristales grandes u ordenados. La distribución de estas regiones pequeñas semiordenadas ricas en fármaco en un polímero amorfo estabiliza estas regiones pequeñas semiordenadas y evita la formación de grandes cristales de fármaco que tienen una energía libre inferior y por tanto una menor solubilidad.

Las composiciones de la presente invención son también capaces de proporcionar concentraciones de fármaco disuelto potenciadas del fármaco de baja solubilidad en un entorno de uso. Es decir, en ensayos *in vitro*, las composiciones proporcionan una concentración acuosa máxima mejorada del fármaco, una disolución mejorada (área) bajo la curva de concentración acuosa frente al tiempo o ambas. Como alternativa, las composiciones proporcionan

(31

una concentración de fármaco *in vivo* mejorada y/o mejoran la biodisponibilidad relativa del fármaco. La capacidad de mejorar la concentración del fármaco es inesperada, puesto que el fármaco en la composición está semiordenado y tiene algunas propiedades que son similares a las del fármaco en estado cristalino. Sin embargo, las composiciones mejoran la concentración de fármaco disuelto en un entorno de uso respecto al fármaco cristalino.

Otra ventaja de algunos aspectos de la invención es que pueden conseguirse cargas mayores de fármaco respecto a dispersiones sólidas amorfas convencionales, reteniendo todavía una buena estabilidad. Es decir, las composiciones que comprenden fármaco en un estado semiordenado pueden contener una mayor proporción de fármaco que dispersiones sólidas amorfas convencionales, reteniendo todavía una buena estabilidad física. Las dispersiones sólidas amorfas convencionales tienden a ser físicamente más inestables a medida que la cantidad de fármaco aumenta respecto a la cantidad de polímero. El grado en el que el fármaco cristaliza en condiciones de almacenamiento ambientales tiende a aumentar a medida que aumenta la relación fármaco a polímero. Las composiciones que comprenden fármaco en un estado semiordenado pueden tener mayores cargas de fármaco (mayores relaciones de fármaco a polímero) que las dispersiones sólidas amorfas convencionales debido a su estabilidad física mejorada.

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la invención se comprenderán más fácilmente tras la consideración de la siguiente descripción detallada de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Fig. 1** muestra una gráfica de la temperatura de transición vítrea en

función de la humedad relativa para la dispersión sólida amorfa inicial utilizada para formar el ejemplo 1.

La **Fig. 2** muestra diversos patrones de difracción de rayos X para la composición del ejemplo 1B y diversos controles.

La **Fig. 3** muestra una gráfica de la temperatura de transición vítrea en función de la humedad relativa para la dispersión sólida amorfa inicial utilizada para formar el ejemplo 2.

La **Fig. 4** muestra diversos patrones de difracción de rayos X para la composición del ejemplo 2 y diversos controles.

La **Fig. 5** muestra una gráfica de la temperatura de transición vítrea en función de la humedad relativa para la dispersión sólida amorfa inicial utilizada para formar el ejemplo 3.

La **Fig. 6** muestra diversos patrones de difracción de rayos X para la composición del ejemplo 3 y diversos controles.

La **Fig. 7** es un patrón de difracción de rayos X representativo para [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma A. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje horizontal: dos teta (grados)).

La **Fig. 8** es un termograma de calorimetría de barrido diferencial representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma A. (Velocidad de barrido: 5ºC por minuto; eje vertical: flujo de calor (mW); eje horizontal: temperatura (ºC)).

La **Fig. 9** es un patrón de difracción de rayos X en polvo representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma B. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje

horizontal: dos teta (grados)).

La **Fig. 10** es un termograma de calorimetría de barrido diferencial representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma B. (Velocidad de barrido: 5ºC por minuto; eje vertical: flujo de calor (mW); eje horizontal: temperatura (ºC)).

La **Fig. 11** es un patrón de difracción de rayos X en polvo representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma C. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje horizontal: dos teta (grados)).

La **Fig. 12** es un termograma de calorimetría de barrido diferencial representativo de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma C. (Velocidad de barrido: 5ºC por minuto; eje vertical: flujo de calor (mW); eje horizontal: temperatura (ºC)).

La **Fig. 13** es un patrón de difracción de rayos X en polvo representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma D. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje horizontal: dos teta (grados)).

La **Fig. 14** es un termograma de calorimetría diferencial respresentativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma D. (Velocidad de barrido: 5ºC por minuto; eje vertical: flujo de calor (mW); eje horizontal: temperatura (ºC)).

La **Fig. 15** es un patrón de difracción de rayos X en polvo representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma E. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje horizontal: dos teta (grados)).

La **Fig. 16** es un termograma de calorimetría de barrido diferencial representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metil]octil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma E. (Velocidad de barrido: 5ºC por minuto; eje vertical: flujo de calor (mW); eje horizontal: temperatura (ºC)).

La **Fig. 17** es un patrón de difracción de rayos X en polvo representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma F. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje horizontal: dos teta (grados)).

La **Fig. 18** es un termograma de calorimetría de barrido diferencial representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma F. (Velocidad de barrido: 5ºC por minuto; eje vertical: flujo de calor (mW); eje horizontal: temperatura (ºC)).

La **Fig. 19** describe los patrones de difracción de rayos X en polvo calculado y representativo de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma E. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje horizontal: dos teta (grados)).

La **Fig. 20** es un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma A. (Eje vertical (cuentas); eje horizontal: desplazamiento químico (escala de δ) en ppm).

La **Fig. 21** es un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma B. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje horizontal: desplazamiento químico (escala de δ) en

135
135

ppm).

La **Fig. 22** es un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C representativo de la [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, forma E. (Eje vertical: intensidad (cuentas); eje horizontal: desplazamiento químico (escala de δ), en ppm).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La presente invención proporciona en un aspecto una composición que comprende un sólido que comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración, en la que al menos una porción del fármaco está semiordenada. Las composiciones de la presente invención son únicas en que al menos una porción del fármaco está semiordenada. El fármaco que está en estado semiordenado es diferente del fármaco en su forma amorfa o cristalina bruta. Generalmente, el fármaco cristalino bruto está altamente ordenado. Aunque dicho fármaco cristalino bruto puede tener ciertos defectos, su alto grado de orden está marcado por un punto de fusión pronunciado relativamente alto, reflexiones de difracción de rayos X reproducibles pronunciadas o "picos" y una solubilidad relativamente baja. Generalmente, el fármaco sólo en su forma amorfa o dispersado en una matriz tal como un polímero, está altamente desordenado. Este alto grado de desorden está marcado por la ausencia de un punto de fusión pronunciado, la presencia de una temperatura de transición vítrea cuando se somete a análisis térmico, la ausencia de reflexiones de difracción de rayos X pronunciadas a numerosos ángulos de difracción distintos, y una solubilidad relativamente alta. En contraposición con estos dos estados bien caracterizados, el fármaco en un

estado semiordenado tiene un grado de orden, y como resultado las propiedades físicas correspondientes, que se encuentra intermedio entre el del fármaco cristalino bruto y el del fármaco amorfo dispersado o no dispersado. La combinación de fármaco que está presente en un estado semiordenado y un polímero potenciador de la concentración da como resultado concentraciones de fármaco disuelto mejoradas en entornos de uso acuosos respecto al fármaco cristalino bruto. Al mismo tiempo, la naturaleza semiordenada del fármaco conduce a la estabilidad mejorada del fármaco en la composición respecto al fármaco y al polímero presentes en forma de dispersión sólida amorfa. La naturaleza de las composiciones, fármacos y polímeros adecuados, y procedimientos para preparar las composiciones se discute con más detalle a continuación.

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN FÁRMACO SÓLIDO

Las composiciones de la presente invención incluyen sólidos que incluyen un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración. Al menos una porción del fármaco está "semiordenada". Por "semiordenada" se quiere indicar que (1) el fármaco está menos ordenado que el fármaco sólo en forma cristalina bruta y (2) el fármaco tiene más orden que el fármaco amorfo. El fármaco en estado semiordenado puede estar en forma de cristales extremadamente pequeños, fármaco cristalino que tiene polímero incorporado a los cristales, cristales que contienen una multitud de defectos cristalinos, o estructuras semicristalinas que toman la forma de láminas, tubos u otras estructuras en las que el fármaco está ordenado pero no está sólo en la forma cristalina bruta de menor solubilidad. Cuando el fármaco semiordenado está constituido por cristales pequeños, los cristales tienen que ser pequeños

sólo en al menos una dimensión, pero pueden ser pequeños en dos o las tres dimensiones. Los cristales pequeños tienen generalmente menos de aproximadamente 100 unidades repetidas cristalinas en al menos una dimensión. Aunque las unidades repetidas cristalinas pueden variar ampliamente de tamaño, son generalmente menores de aproximadamente 2 nm de tamaño, y por tanto los cristales pequeños serán generalmente menores de aproximadamente 200 nm en al menos una dimensión. En contraposición, por "sólo en forma cristalina bruta" se quiere indicar fármaco cristalino en el que los cristales exhiben un orden de largo intervalo, por ejemplo, que tienen al menos aproximadamente 100 unidades repetidas en la dimensión más corta, y en el que no está presente polímero.

El fármaco que está semiordenado exhibe características físicas que son distintas tanto del fármaco sólo en la forma cristalina bruta como del fármaco en la forma amorfa. Que el fármaco está semiordenado puede demostrarse mediante cualquier técnica convencional utilizada para caracterizar si un material es cristalino o amorfo.

Un procedimiento para evaluar si el fármaco está semiordenado es la difracción de rayos X en polvo. El fármaco en estado semiordenado, cuando se caracteriza utilizando difracción de rayos X en polvo, exhibe un patrón de difracción de rayos X que es diferente de sólo el fármaco cristalino bruto. La Fig. 2 muestra un patrón de difracción ilustrativo 20 para fármaco en estado semiordenado. En contraposición, la Fig. 2 muestra un patrón de difracción ilustrativo 40 para el mismo fármaco sólo en la forma cristalina bruta. El fármaco que está semiordenado exhibe un patrón de difracción con reflexiones, líneas de dispersión o "picos" que son más anchos, menos bien definidos, menores y/o ausentes en comparación con las reflexiones, líneas de dispersión

136
138

o picos presentes en el patrón de difracción del fármaco sólo en la forma cristalina bruta. A lo largo del resto de esta solicitud, el término "pico" designa el máximo para una gráfica de intensidad de rayos X dispersados frente al ángulo de dispersión. Para los picos principales, el fármaco que está semiordenado puede tener una anchura total a mitad de la altura que es al menos 1,1 veces la de la anchura del pico principal correspondiente a la mitad de altura en la forma sólo cristalina bruta. Por ejemplo, si la anchura total a mitad de altura para el pico principal de fármaco cristalino es de 0,5°, la anchura total a mitad de altura del pico principal correspondiente del fármaco que está semiordenado es de al menos 0,55°. Por "pico principal" se quiere indicar un pico en la gráfica de intensidad de rayos X dispersados frente al ángulo de dispersión que puede diferenciarse de la línea base y/o de otros picos. Un ejemplo de un pico principal se muestra en la Fig. 2 a un valor de 2θ de aproximadamente 18,80°. La anchura total a mitad de altura puede ser incluso más ancha, y puede ser al menos 1,25 veces, 2 veces o 3 veces o mayor que la del pico principal correspondiente de fármaco sólo en forma cristalina bruta.

Las anchuras de pico pueden compararse para difractogramas de cualquier instrumento de difracción de rayos X en polvo (PXRD) convencional. Uno de dichos procedimientos para la recogida de difractogramas sería utilizar un difractómetro Bruker AXS D8 Advance que está equipado con un espejo Gobel para enfocar los rayos X en un haz paralelo, una rendija Soller para reducir la divergencia axial del haz antes de que impacte con la muestra, y un accesorio de película fina para recoger sólo los rayos X apropiadamente difractados en cualquier ángulo de recogida específico. Los instrumentos PXRD que funcionan de dicha manera deben ser capaces de recoger datos de tal modo que un cambio de 1,1 veces en la anchura de un pico principal sería

fácilmente distinguible de la variación aleatoria observada tras la medida repetida de la misma muestra.

Igualmente, el fármaco en estado semiordenado tiene un patrón de difracción que difiere del fármaco amorfo puro. La Fig. 2 muestra un patrón de difracción ilustrativo 10 para fármaco en una dispersión sólida amorfa. El patrón de difracción para el fármaco en estado semiordenado tiene algunos picos, indicando cierto grado de cristalinidad del fármaco. En contraposición, el fármaco en forma amorfa no exhibe picos distintos. El fármaco amorfo puede exhibir uno o dos picos extremadamente anchos, a menudo denominados "halo amorfo", tal como el mostrado en el patrón 10 de la Fig. 2 en el intervalo de 2θ de aproximadamente 16 a 22°. El fármaco en el estado semiordenado exhibe uno o más picos que son más estrechos y se extienden sobre el halo amorfo.

Las técnicas térmicas pueden utilizarse también para caracterizar el estado del fármaco. En general, la temperatura de transición vítrea (T_g) de una composición de fármaco y polímero es una función de la cantidad de fármaco que está en forma amorfa. Para una composición que comprende fármaco tanto en forma amorfa como en estado semiordenado, sólo el fármaco que es amorfo exhibe una T_g. Típicamente, la temperatura de transición vítrea del polímero es mayor que la del fármaco. En dichos casos, la T_g de una composición de fármaco y polímero es mayor y más cercana a la del polímero cuando todo el fármaco está semiordenado. Es decir, nada del fármaco está molecularmente dispersado en el polímero en forma de fármaco amorfo. En contraposición, la T_g de una composición de polímero y fármaco es la más baja cuando poco o nada de fármaco en la composición está en el estado semiordenado, sino que está dispersado por el polímero en estado amorfo. En dichos casos, la T_g del material se aproxima a la T_g de una dispersión amorfa

sólida homogénea constituida esencialmente por el fármaco y el polímero. Por tanto, al medir la T_g de una composición de fármaco y polímero, pueden determinarse el porcentaje de fármaco que está en el estado semiordenado y el porcentaje de fármaco dispersado en el estado amorfo. La calorimetría de barrido diferencial (DSC) puede utilizarse para medir la temperatura de transición vítrea de dichas composiciones.

La medida de un evento exotérmico puede utilizarse también para distinguir entre fármaco amorfo y fármaco en estado semiordenado. El fármaco que es amorfo y está dispersado en una matriz polimérica puede exhibir un evento exotérmico tras calentar como resultado de una conversión del fármaco amorfo en fármaco cristalino debido al calor de cristalización. El fármaco que está semiordenado puede exhibir también un evento exotérmico, apareciendo típicamente el evento exotérmico a una temperatura superior y/o exhibiendo una magnitud menor que la observada para la conversión de fármaco amorfo en fármaco cristalino. Una reducción de la magnitud de un evento exotérmico medida por un ensayo calorimétrico térmico tal como DSC indica una ordenación de la composición, y puede utilizarse por tanto para estimar la cantidad de fármaco que está semiordenado en una composición.

Además, algunas composiciones pueden exhibir un evento exotérmico asociado a la fusión de regiones semiordenadas. Este evento endotérmico puede mostrar muchas diferencias respecto al evento endotérmico de fármaco cristalino bruto. Cuando se compara con el fármaco cristalino bruto, el inicio del evento endotérmico a partir de fármaco semiordenado puede desplazarse a temperaturas menores, el pico o temperatura máxima del evento endotérmico puede desplazarse a temperaturas menores, y el evento endotérmico puede exhibir una anchura mayor. Estas diferencias son todas consistentes con la

existencia del fármaco en estados más desordenados que los estados de fármaco cristalino bruto. El área asociada a este evento endotérmico puede utilizarse también en algunos casos para estimar la cantidad de fármaco en una composición que está semiordenada. Por tanto, el inicio o máximo de la endotermia de fusión asociado al fármaco en estado semiordenado está típicamente a una temperatura menor que el inicio o máximo de la endotermia de fusión asociada al fármaco cristalino bruto.

Aún otro procedimiento para evaluar si el fármaco está semiordenado es el análisis espectroscópico. El espectro infrarrojo del fármaco en el estado semiordenado será a menudo diferente del del fármaco en forma cristalina, exhibiendo bandas desplazadas y/o ensanchadas.

El fármaco que está semiordenado se cree que tiene una energía libre mayor que el fármaco cristalino. Por tanto, el fármaco que está semiordenado es capaz de proporcionar, al menos temporalmente, una concentración de fármaco disuelto en un entorno de uso que es mayor que la concentración de equilibrio del fármaco. Por concentración de equilibrio se quiere indicar la concentración de equilibrio del fármaco proporcionada por la forma cristalina de menor solubilidad del fármaco en ausencia de polímero. Esto puede tomarse como la solubilidad de la forma cristalina de menor solubilidad del fármaco.

La cantidad de fármaco en la composición que está semiordenada puede variar, pero es generalmente mayor de aproximadamente un 20% en peso del fármaco presente en la composición. El fármaco que no está semiordenado puede ser amorfo o puede ser cristalino. Puesto que la cantidad de fármaco en el estado semiordenado puede estar relacionada con la estabilidad del fármaco y la disolución del fármaco en un entorno de uso, puede preferirse aumentar la cantidad de fármaco en estado semiordenado cuando se

desee mejorar la estabilidad del fármaco en la composición o las propiedades de disolución de la composición. Por tanto, la cantidad de fármaco en estado semiordenado puede ser de al menos un 40% en peso, al menos un 60% en peso, al menos un 75% en peso o al menos un 90% en peso de la cantidad total de fármaco en la composición.

Preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden una pluralidad de partículas, comprendiendo cada una de las citadas partículas fármaco en estado semiordenado y polímero. El diámetro medio de las partículas puede ser menor de 1 mm, menor de 500 μm o menor de 100 μm. Preferiblemente, al menos un 50% en peso de las partículas está constituido por partículas que son cada una menor de 100 μm de diámetro. El fármaco puede estar distribuido homogéneamente entre las partículas, de tal modo que la fracción de fármaco presente en cada partícula esa cercana o aproximadamente la misma que la fracción de fármaco en la composición en conjunto. Obsérvese que las etapas de procesamiento subsiguientes pueden afectar al tamaño de dichas partículas, y en algunos casos eliminarlas. Por ejemplo, las partículas pueden comprimirse, utilizando técnicas estándar, en una forma de dosificación en comprimido. Como alternativa, las partículas pueden granularse para formar partículas más grandes. En cualquier caso, el fármaco semiordenado en dichos materiales está preferiblemente distribuido de forma homogénea por el material.

El fármaco puede estar presente en la composición en regiones ricas en fármaco distribuidas por el polímero. Las regiones ricas en fármaco comprenden fármaco en estado semiordenado que tiene una concentración de fármaco que es mayor que la concentración media del fármaco en la composición en conjunto. Dichas regiones ricas en fármaco pueden

comprender fármaco y polímero, o pueden estar constituidas por fármaco casi puro en estado semiordenado. Dichas regiones ricas en fármaco pueden ser pequeñas, lo que significa que el tamaño característico de dichas regiones en su dimensión menor puede ser menor de aproximadamente 100 nm. El tamaño característico de la región puede calcularse basándose en el patrón de difracción de rayos X utilizando la ecuación de Scherrer, o mediante una técnicas de microscopía apropiada.

El fármaco en la composición en estado semiordenado puede estar presente en regiones ricas en fármaco que se intercalan en la composición y que se separan entre sí por regiones pobres en fármaco ricas en polímero. Las regiones pobres en fármaco son regiones en las que el fármaco está presente a una concentración que es menor que la concentración media del fármaco en la composición en conjunto. Estas regiones pobres en fármaco pueden comprender polímero mezclado con fármaco o pueden estar constituidas esencialmente sólo por polímero y/o otros excipientes. Las regiones ricas en fármaco intercaladas en la composición entre las regiones pobres en fármaco participantes contrastan con el fármaco que puede estar presente en la superficie exterior de la composición, tal como en forma de cristales de fármaco externos. Por tanto, en una realización, la composición puede comprender una pluralidad de partículas pequeñas, en la que cada partícula comprende polímero y fármaco en estado semiordenado, y en la que al menos una porción del fármaco está presente en cada partícula en regiones ricas en fármaco intercaladas en regiones pobres en fármaco ricas en polímero.

La cantidad de fármaco en la composición respecto al polímero potenciador de la concentración puede variar. La composición puede tener una relación de fármaco a polímero de 0,01 a aproximadamente 9 (por ejemplo 1%

en peso a 90% en peso de fármaco en ausencia de otros excipientes en la composición). Sin embargo, en la mayoría de los casos, se prefiere que la relación de fármaco a polímero sea mayor de aproximadamente 0,05 (4,8% en peso de fármaco) y menor de aproximadamente 4 (80% en peso de fármaco). En una realización preferida, el fármaco está presente en la composición de un 20% en peso a un 70% en peso de la composición. La relación de fármaco a polímero puede ser menor de aproximadamente 2,3 (70% en peso de fármaco) y puede ser incluso menor de aproximadamente 1,5 (60% en peso de fármaco). Una de las ventajas de tener fármaco en estado semiordenado es que pueden utilizarse cargas de fármaco mayores respecto a una dispersión sólida amorfa, reteniendo todavía una buena estabilidad física o química. Por tanto, en algunas realizaciones, la composición puede tener una relación de fármaco a polímero de al menos 0,25 (20% en peso), al menos 0,43 (30% en peso), al menos 0,67 (al menos 40% en peso) o incluso al menos 1 (50% en peso).

POTENCIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN

Las composiciones de la presente invención proporcionan una concentración mejorada de fármaco disuelto en un entorno de uso respecto a una composición de control. La concentración mejorada es un resultado de que el fármaco esté en un estado semiordenado y de que el polímero potenciador de la concentración esté presente en cantidad suficiente como para mejorar la concentración del fármaco en un entorno de uso respecto a una composición de control. Como mínimo, las composiciones de la presente invención proporcionan una potenciación de la concentración respecto a una composición de control constituida esencialmente por sólo fármaco cristalino. Por tanto, el

145
145

polímero potenciador de la concentración está presente en una cantidad suficiente para que cuando la composición se administre a un entorno de uso, la composición proporcione una concentración de fármaco mejorada (como se describe con más detalle a continuación) respecto a un control constituido esencialmente por una cantidad equivalente de fármaco cristalino pero sin polímero potenciador de la concentración presente. Preferiblemente, la composición proporciona una mejora respecto a un control constituido esencialmente por una cantidad equivalente de fármaco en la forma cristalina de menor solubilidad mezclada con una cantidad equivalente de un polímero potenciador de la concentración.

Como se utiliza en la presente memoria, un "entorno de uso" puede ser el entorno *in vivo* del tracto GI, los espacios subdérmico, intranasal, bucal, intratecal, ocular, intraaurial, subcutáneo, tracto vaginal, vasos sanguíneos arteriales y venosos, tracto pulmonar o tejido intramuscular de un animal, tal como un mamífero y particularmente un ser humano, o el entorno *in vitro* de una solución de ensayo, tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS) o una solución del modelo duodenal en ayunas (MFD). La potenciación de la concentración puede determinarse mediante ensayos de disolución *in vitro* o mediante ensayos *in vivo*. Se ha determinado que la concentración de fármaco potenciada en ensayos de disolución *in vitro* en solución del modelo duodenal en ayunas (MFD) o solución salina tamponada con fosfato (PBS) es un buen indicador del rendimiento y la biodisponibilidad *in vivo*. Una solución de PBS apropiada es una solución acuosa que comprende fosfato de sodio (Na_2HPO_4) 20 mM, fosfato de potasio 47 mm (KH_2PO_4), NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 6,5 con NaOH. Una solución de MFD apropiada es la misma solución de PBS en la que está presente adicionalmente ácido taurocólico 7,3

146
146

mM y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina 1,4 mM. En particular, en una composición que contiene un polímero potenciador de la concentración, puede ensayarse su disolución añadiéndola a solución de MFD o PBS y agitando para potenciar la disolución.

En un aspecto, una composición que contiene un polímero potenciador de la concentración de la presente invención puede proporcionar una concentración máxima de fármaco (CMF) que es al menos 1,25 veces la CMF de al menos una de las composiciones de control. En otras palabras, si la CMF proporcionada por la composición de control es 100 µg/ml, entonces una composición de la presente invención proporciona una CMF de al menos 125 µg/ml. Más preferiblemente, las CMF de fármaco conseguidas con las composiciones de la presente invención son al menos 2 veces, y aún más preferiblemente al menos 3 veces la de al menos una de las composiciones de control. Para facilitar el ensayo, la concentración máxima de fármaco puede tomarse como la concentración máxima conseguida a los 90 a 180 minutos después de la introducción de la composición que contiene fármaco en el entorno de uso.

Como alternativa, las composiciones que contienen polímeros potenciadores de la concentración de la presente invención pueden proporcionar en un entorno acuoso un área bajo la curva (AUC) de concentración acuosa frente al tiempo, para cualquier periodo de al menos 90 minutos entre el momento de introducción en el entorno de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción al entorno de uso, que es al menos 1,25 veces la de al menos una de las composiciones de control. Más preferiblemente, las AUC conseguidas con las composiciones de la presente invención son al menos 2 veces y más preferiblemente al menos 3

veces la de al menos una de las composiciones de control.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención que contienen polímeros potenciadores de la concentración, cuando se dosifican por vía oral a un ser humano u otro animal, pueden proporcionar un AUC calculada durante un periodo de al menos 12 horas empezando en el momento de la dosificación, en la concentración de fármaco en plasma o suero sanguíneo que es al menos 1,25 veces la observada cuando se dosifica una de las composiciones de control. Más preferiblemente, el AUC en el plasma o suero sanguíneo es al menos 2 veces, y más preferiblemente al menos 3 veces la observada cuando se dosifica una de las composiciones de control. Por tanto, las composiciones de la presente invención pueden evaluarse en un ensayo *in vitro* o *in vivo* o ambos.

Un ensayo típico para evaluar la concentración potenciada de fármaco puede realizarse (1) añadiendo una cantidad suficiente de composición de ensayo (por ejemplo una composición de la invención) a un medio de ensayo (tal como una solución de PBS o MFD), de tal modo que si todo el fármaco se disolviera, la concentración teórica de fármaco superaría la concentración de equilibrio del fármaco en el medio de ensayo por un factor de al menos 2; (2) añadiendo una cantidad apropiada de composición de control (por ejemplo el fármaco cristalino o fármaco cristalino mezclado con polímero) a una cantidad equivalente de medio de ensayo, (3) retirando periódicamente muestras del sobrenadante del medio de ensayo de las que se eliminan las partículas suspendidas mayores de aproximadamente 0,4 a 1,0 μm y se ensaya la concentración de fármaco en el medio de ensayo, y (4) determinando si la CMF y/o AUC medidas de la composición de ensayo en el medio de ensayo son al menos 1,25 veces la CMF y/o AUC proporcionada por la composición de

148

control. Al realizar dicho ensayo de disolución, la cantidad de composición de ensayo utilizada es una cantidad tal que, si todo el fármaco se disolviera, la concentración de fármaco sería al menos 2 veces a 100 veces o más que la concentración de equilibrio del fármaco. La concentración de fármaco disuelto se mide típicamente en función del tiempo tomando muestras del medio de ensayo y representando la concentración de fármaco en el medio de ensayo frente al tiempo, de modo que puedan evaluarse la CMF y/o el AUC.

Para evitar que estén presentes particulados de fármaco mayores de aproximadamente 0,4 a 1,0 μm de tamaño en la solución ensayada, lo que daría lugar a una determinación errónea, la solución de ensayo se filtra o centrífuga. "Fármaco disuelto" se toma típicamente como el material que pasa a través de un filtro de jeringuilla de 0,45 μm o, como alternativa, el material que permanece en el sobrenadante después de la centrifugación. La filtración puede realizarse utilizando un filtro de jeringuilla de difluoruro de polivinilideno de 13 mm, 0,45 μm comercializado por Scientific Resources con el nombre comercial TITAN®. La centrifugación se lleva a cabo típicamente en un tubo de microcentrífuga de polipropileno mediante centrifugación a 13.000 G durante 60 segundos. Pueden emplearse otros procedimientos similares de filtración o centrifugación y obtenerse resultados útiles. Por ejemplo, utilizando otros tipos de microfiltros pueden proporcionarse valores algo mayores o menores (de aproximadamente 10-40%) que los obtenidos con el filtro especificado anteriormente, pero todavía permiten la identificación de las composiciones preferidas. Se reconoce que la definición de "fármaco disuelto" comprende no sólo moléculas de fármaco solvatado monomérico, sino también un amplio intervalo de especies tales como ensamblajes polímero/fármaco que tienen dimensiones submicroscópicas, tales como agregados de fármaco, agregados

de mezclas de polímero y fármaco, micelas, micelas poliméricas, partículas coloidales o nanocristales, complejos polímero/fármaco y otras de dichas especies que contienen fármaco que están presentes en el filtrado o el sobrenadante en el ensayo de disolución especificado.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención pueden proporcionar una biodisponibilidad relativa mejorada. La biodisponibilidad relativa del fármaco en las composiciones de la presente invención puede ensayarse *in vivo* en animales o seres humanos utilizando procedimientos convencionales para hacer dicha determinación. Puede utilizarse un ensayo *in vivo*, tal como un estudio cruzado, para determinar si una composición de ensayo proporciona una biodisponibilidad relativa mejorada en comparación con una composición de control. En un estudio cruzado *in vivo*, se dosifica una "composición de ensayo" a la mitad de un grupo de sujetos de ensayo y, después de un periodo de eliminación apropiado (por ejemplo una semana), se dosifica a los mismos sujetos una "composición de control". La "composición de control" puede ser cualquiera de las composiciones de control descritas anteriormente. La otra mitad del grupo se dosifica con la composición de control primero, seguida de la composición de ensayo. La biodisponibilidad relativa se mide como el área bajo la curva de la concentración en la sangre (suero o plasma) frente al tiempo (AUC) proporcionada por la composición de ensayo para el grupo de ensayo dividida entre el AUC en la sangre proporcionada por la composición de control para el mismo grupo de ensayo. Preferiblemente, esta relación de ensayo/control se determina para cada sujeto, y después las relaciones se promedian para todos los sujetos del estudio. Las determinaciones *in vivo* del AUC pueden realizarse representando la concentración sérica o plasmática del fármaco en las ordenadas (eje y)

150

frente al tiempo en las abscisas (eje x). Típicamente, el AUC se calcula durante un periodo de al menos 12 horas empezando en el momento de dosificación de la composición que contiene fármaco al sujeto de ensayo.

Una realización preferida es aquella en la que la biodisponibilidad relativa de la composición de ensayo es al menos 1,25 veces respecto al menos una de las composiciones de control. (Es decir, el AUC en la sangre proporcionada por la composición de ensayo es al menos 1,25 veces el AUC proporcionada por la composición de control). Una realización aún más preferida es aquella en la que la biodisponibilidad relativa de la composición de ensayo es al menos 2,0 respecto al menos una de las composiciones de control. La determinación de las AUC es un procedimiento bien conocido, y se describe por ejemplo en Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics" ACS Monograph 185, (1986).

A menudo, la potenciación de la concentración del fármaco o biodisponibilidad relativa que se observa aumenta a medida que disminuye la relación de fármaco:polímero potenciador de la concentración desde un valor de aproximadamente 9 a aproximadamente 0,01. La relación de fármaco:polímero que proporciona resultados óptimos varía de fármaco a fármaco y se determina mejor en ensayos de disolución *in vitro* y/o ensayos de biodisponibilidad *in vivo*. Sin embargo, la cantidad de polímero potenciador de la concentración que puede utilizarse en una forma de dosificación está a menudo limitada por los requisitos de masa total de la forma de dosificación.

ESTABILIDAD MEJORADA

En otro aspecto separado de la invención, las composiciones pueden tener una estabilidad mejorada respecto a una composición de control

151

constituida esencialmente por una dispersión amorfa sólida de fármaco y polímero. La estabilidad mejorada puede ser: (1) física, lo que significa una reducción de la velocidad de cristalización del fármaco; (2) química, lo que significa una reducción de la velocidad de degradación o reacción del fármaco; o (3) relacionada con el rendimiento de disolución, lo que significa una reducción de la velocidad de cambio en el rendimiento de disolución del fármaco. La composición de control utilizada para evaluar la estabilidad está constituida esencialmente por una dispersión sólida amorfa de una cantidad equivalente de fármaco en una cantidad equivalente del mismo polímero potenciador de la concentración, y en la que al menos un 90% en peso del fármaco es amorfo. Las composiciones en este aspecto pueden exhibir cualquiera o las tres de las mejoras en la estabilidad observadas anteriormente.

La mejora de la estabilidad física puede determinarse comparando la velocidad de cristalización del fármaco en una "composición de ensayo", que comprende fármaco en estado semiordenado y polímero, con la velocidad de cristalización del fármaco en la composición de control. La velocidad de cristalización puede medirse determinando la fracción de fármaco en estado cristalino en la composición de ensayo o la composición de control frente al tiempo en un entorno de almacenamiento típico. Esta puede medirse mediante cualquier medida física estándar, tal como análisis de difracción de rayos X, DSC, RMN en estado sólido o microscopía de barrido electrónico ("SEM"). El fármaco en una composición de ensayo físicamente estable cristalizará a una velocidad más lenta que el fármaco en la composición de control. Preferiblemente, la velocidad de cristalización del fármaco en la composición de ensayo es menor de un 90%, y más preferiblemente menor de un 80% de la velocidad de cristalización del fármaco en la composición de control. Por tanto,

AS2

por ejemplo, si el fármaco en la composición de control cristaliza a una velocidad de 1%/semana, el fármco en la composición de control cristaliza a una velocidad menor de 0,9%/semana. A menudo, se observan mejoras mucho más notables, tales como menos de aproximadamente un 10% de la velocidad de cristalización del fármaco en la composición de control (o menos de aproximadamente un 0,1%/semana para el ejemplo dado).

En otro aspecto separado de la invención, el fármaco en la composición de ensayo tiene una estabilidad química mejorada en comparación con el fármaco en una composición de control. Las composiciones de ensayo y control son las iguales a como se discutió anteriormente para la estabilidad física. Como se utiliza en la presente memoria, "estabilidad química" designa la velocidad de degradación química del fármaco en un entorno de almacenamiento típico. Los tipos de reacciones de degradación que pueden aparecer incluyen, pero sin limitación, hidrólisis, lactonización, esterificación, oxidación, reducción, ciclación de anillo y transesterificación. El fármaco en una composición de ensayo químicamente estable tiene una velocidad reducida de degradación respecto al fármaco en la composición de control. Este aspecto tiene una utilidad particular cuando el fármaco es sensible al polímero potenciador de la concentración, tal como cuando el fármaco es sensible a ácidos y el polímero potenciador de la concentración es ácido.

En general, la degradación del fármaco puede medirse utilizando cualquier procedimiento convencional para medir la pureza o potencia del fármaco en una composición farmacéutica. Por ejemplo, la cantidad de fármaco activo presente en una composición puede medirse inicialmente utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) u otras técnicas analíticas bien conocidas en la técnica. Como alternativa, la cantidad de fármaco presente

inicialmente puede calcularse a partir de la cantidad de fármaco presente en la formulación de la composición. La potencia de la composición se mide después de almacenamiento en condiciones de temperatura y humedad controladas durante un periodo apropiado de tiempo. Una reducción de la potencia indica que ha ocurrido una reacción química, que conduce a una reducción de la cantidad de fármaco activo presente en la composición, y es una indicación de una baja estabilidad química.

Un procedimiento alternativo para evaluar la estabilidad química es analizar la velocidad de aumento de la cantidad de producto o productos de de degradación del fármaco en la composición, lo que indicaría reacción del fármaco. Puede utilizarse una HPLC u otra técnica analítica para determinar la concentración de productos de degradación del fármaco en una composición. La cantidad de producto o productos de degradación se mide antes y después del almacenamiento en condiciones de almacenamiento controladas. La cantidad de aumento del producto o productos de degradación del fármaco puede utilizarse para determinar la cantidad de reducción de la "pureza del fármaco" porcentual. La "pureza porcentual del fármaco" se define como 100 veces la cantidad total de fármaco presente dividido entre la cantidad total de fármaco presente inicialmente. Por tanto, cuando la pureza del fármaco se calcula a partir de la cantidad de fármaco activo presente, la pureza porcentual del fármaco puede calcularse con la fórmula

$$\textit{pureza de fármaco en \% en peso} = \left(\frac{\textit{cant. total de fármaco presente}}{\textit{cant. total de fármaco presente inicial.}} \right) \times 100$$

Cuando la pureza del fármaco se calcula a partir de la cantidad total de impurezas, "pureza porcentual del fármaco", puede calcularse suponiendo que

la "cantidad total de fármaco presente inicialmente", dada en % en peso, es igual al 100% en peso menos el % en peso de las impurezas iniciales totales, y que la "cantidad total de fármaco presente" es igual al 100% en peso menos el % en peso de impurezas totales después del almacenamiento, decir, algún tiempo después. Este procedimiento es equivalente a calcular la "pureza porcentual del fármaco" por la fórmula:

$$Pureza\ del\ fármaco\ en\ \% = \left[1 - \left(\frac{cant.\ total\ de\ impurezas}{cant.\ total\ de\ fármaco\ inicial.\ presente}\right)\right] \times 100$$

La velocidad a la que ocurre la degradación del fármaco depende generalmente de las condiciones de almacenamiento. El fármaco, cuando se formula en forma de una composición de la presente invención, debe ser estable en condiciones de temperatura y humedad ambientales (por ejemplo humedades relativas de un 20% a un 60%) durante largos periodos de tiempo, tal como meses o años. Sin embargo, para acelerar el ensayo, las condiciones de almacenamiento pueden emplear temperatura y/o humedad elevadas para simular tiempos de almacenamiento más largos en condiciones ambientales. El tiempo de almacenamiento puede variar desde unos pocos días a semanas o meses, dependiendo de la reactividad del fármaco y de las condiciones de almacenamiento.

Un "grado de degradación" del fármaco después del almacenamiento puede determinarse restando la pureza porcentual final del fármaco (determinada midiendo la reducción del fármaco presente o el aumento en la cantidad de productos de degradación del fármaco presente) de la pureza porcentual inicial. Por ejemplo, una composición que contiene inicialmente 100 mg de fármaco, y que no tiene impurezas mensurables, tendría una pureza

porcentual inicial de 100% en peso. Si, después del almacenamiento, la cantidad de fármaco en la composición se reduce a 95 mg, la pureza porcentual final sería de 95% en peso, y el "grado de degradación" sería de 5% en peso (100% en peso-95% en peso). Como alternativa, si se encontró que 100 mg de sustancia fármaco contenían inicialmente 1 mg de impurezas presentes, tendría una "pureza porcentual" inicial de un 99% en peso. Si, después del almacenamiento, las impurezas totales presentes habían aumentado a un 6% en peso, la pureza porcentual final sería de un 94% en peso y el "grado de degradación" sería de un 5% en peso (99% en peso-94% en peso).

Como alternativa, el "grado de degradación" puede determinarse restando la cantidad de uno o más productos de degradación del fármaco específicos inicialmente presentes de la cantidad de ese producto de degradación específico presente después del almacenamiento. Dicha medida es útil cuando existen varios productos de degradación del fármaco, de los cuales sólo uno (o unos pocos) son de interés. El grado de degradación puede calcularse basándose sólo en aquellos productos de degradación que sean de interés, en lugar de en todos los productos de degradación. Por ejemplo, si un fármaco contenía inicialmente un producto de degradación específico a una concentración de un 1% en peso, y después del almacenamiento la concentración de ese producto de degradación era de un 6% en peso, el grado de degradación sería de un 5% en peso (6% en peso – 1% en peso).

Puede determinarse un grado relativo de mejora de la estabilidad química haciendo la división del grado de degradación del fármaco en una composición de control entre el grado de degradación del fármaco en una composición de ensayo en las mismas condiciones de almacenamiento durante

el mismo periodo de tiempo de almacenamiento. Por ejemplo, cuando el grado de degradación de un fármaco en la composición de ensayo es de un 1% en peso, y el grado de degradación de la composición de control es de un 50% en peso, el grado relativo de mejora es de 50% en peso/1% en peso o 50. Para composiciones de este aspecto de la presente invención, el grado relativo de mejora es al menos 1,25. Cuando el fármaco es particularmente inestable, pueden ser necesarios grados relativos superiores de mejora para que la estabilidad química de la composición sea farmacéuticamente aceptable. En dichos casos, la invención proporciona una mayor estabilidad química cuando el grado relativo de mejora es de al menos aproximadamente 2, preferiblemente al menos aproximadamente 5, y aún más preferiblemente al menos 10. De hecho, algunas composiciones pueden conseguir un grado relativo de mejora mayor de 100.

Las condiciones de almacenamiento particulares y el tiempo de almacenamiento para el ensayo pueden elegirse como sea conveniente dependiendo de la estabilidad del fármaco, del polímero potenciador de la concentración particular y de la relación de fármaco a polímero potenciador de la concentración. Cuando el fármaco es particularmente inestable, o cuando la composición tiene una baja relación de fármaco a polímero, entonces pueden utilizarse periodos de almacenamiento más cortos. Cuando la velocidad de degradación del fármaco es lineal, el grado relativo de mejora será independiente del tiempo de almacenamiento. Sin embargo, cuando la velocidad de degradación del fármaco es no lineal en condiciones de almacenamiento controladas, el ensayo de estabilidad utilizado para comparar la composición de ensayo con la composición de control se elige preferiblemente de tal modo que el grado de degradación sea suficientemente

alto como para que se mida con exactitud. Típicamente, el periodo de tiempo se elige de modo que se observe un grado de degradación de al menos un 0,1% en peso a un 0,2% en peso. Sin embargo, el periodo de tiempo no es tan largo que la relación de fármaco a polímero cambie sustancialmente. Típicamente, el periodo de tiempo es tal que el grado de degradación observado para la composición de ensayo sea menor de un 50% en peso, y preferiblemente menor de un 20% en peso. Cuando la velocidad de degradación del fármaco en la composición de control es relativamente lenta, el ensayo se realiza preferiblemente durante un periodo suficientemente largo de tiempo en condiciones de almacenamiento controladas como para permitir una comparación significativa de la estabilidad de la composición de ensayo con la composición de control.

El fármaco en la composición de ensayo puede tener un grado de degradación de menos de aproximadamente un 2% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,5% en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,1% en peso cuando se almacena a 40ºC y 75% de HR durante seis meses, o menos de aproximadamente un 2% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,5% en peso y más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,1% en peso cuando se almacena a 30ºC y 60% de HR durante un año, o menos de aproximadamente un 2% en peso, más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,5% en peso y más preferiblemente menos de aproximadamente un 0,1% en peso cuando se almacena en condiciones ambientales durante 2 años o a 25ºC y 60% de HR durante dos años. Sin embargo, las composiciones de la presente invención pueden tener un grado de degradación que es mucho mayor que los valores

preferidos, a condición que la composición de ensayo consiga un grado de mejora respecto a una composición de control como se describe anteriormente.

En otro aspecto separado, las composiciones de la presente invención tienen una estabilidad mejorada en el rendimiento de disolución. Esto puede determinarse comparando la velocidad de cambio del rendimiento de la disolución del fármaco en una composición de ensayo con la velocidad de cambio en el rendimiento de disolución del fármaco en una composición de control. En primer lugar, el rendimiento de disolución de una composición de ensayo y de una composición de control se determinan durante al menos dos puntos temporales para definir un periodo de tiempo como conveniente. Los puntos temporales deben espaciarse suficientemente separados como para observar un cambio en el rendimiento de la composición de control. El rendimiento de disolución puede comparar la concentración máxima de fármaco o el AUC durante un periodo de tiempo particular. Se calcula el cambio porcentual en el rendimiento de disolución basándose en el rendimiento de disolución en los dos puntos temporales. Por ejemplo, si una composición de ensayo proporciona inicialmente una $C_{máx}$ a tiempo 0 de 100 μg/ml y un año después proporciona una $C_{máx}$ de 80 μg/ml, el grado de cambio en el rendimiento de disolución sería de un 20% (((100 μg/ml - 80 μg/ml)/100 μg/ml)*100). Igualmente, si la composición de ensayo tiene un AUC_{90} (AUC para un periodo de tiempo de 90 minutos) de 10.000 min·μg/ml a tiempo 0 y un AUC_{90} de 8.000 min·μg/ml un año después, el cambio porcentual en el rendimiento de disolución sería de un 20%.

Puede determinarse un grado relativo de mejora en la estabilidad del rendimiento de disolución haciendo la división del cambio porcentual del rendimiento de disolución de la composición de control entre el cambio

porcentual del rendimiento de disolución de la composición de ensayo en las mismas condiciones de almacenamiento durante el mismo periodo de almacenamiento. Por ejemplo, cuando el cambio porcentual en el rendimiento de disolución de la composición de control es de un 20%, y el cambio porcentual del rendimiento de disolución de la composición de ensayo es de un 10%, el grado relativo de mejora en la estabilidad del rendimiento de disolución es de 20%/10% ó 2. Para una composición de este aspecto de la presente invención, el grado relativo de mejora en la estabilidad del rendimiento de disolución es al menos 1,25. El grado relativo de mejora en la estabilidad del rendimiento de disolución puede ser mayor de 2, o puede ser incluso mayor de 4.

Las condiciones de almacenamiento particulares y el tiempo de almacenamiento para evaluar la estabilidad física, química o del rendimiento de disolución pueden elegirse como sea conveniente. Un ensayo de estabilidad que puede utilizarse para ensayar si una composición satisface los criterios de estabilidad descritos anteriormente es el almacenamiento de la composición de ensayo y la composición de control durante 6 meses a 40ºC y 75% de HR. Puede resultar evidente un grado relativo de mejora con un tiempo más corto, tal como 3 a 4 días, y pueden utilizarse tiempos de almacenamiento más cortos para algunos fármacos. Cuando se comparan composiciones en condiciones de almacenamiento que se aproximan a condiciones ambientales, por ejemplo 25ºC y 60% de HR, el periodo de almacenamiento puede necesitar ser de varios meses hasta de dos años.

PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse según

cualquier técnica que dé como resultado un sólido que tenga fármaco en estado semiordenado y un polímero potenciador de la concentración. En un procedimiento, se forma inicialmente una dispersión solida amorfa del fármaco y el polímero. La dispersión sólida amorfa inicial se trata después para aumentar la movilidad del fármaco en la dispersión. Por movilidad se quiere indicar el movimiento o difusión del fármaco a través de la dispersión. La dispersión sólida amorfa inicial puede tratarse elevando la temperatura de la dispersión, tratando la dispersión con un agente potenciador de la movilidad o ambos. Como alternativa, pueden elegirse otros procedimientos para formar las composiciones en las que el fármaco se convierte a un estado semiordenado cuando se forma la dispersión.

En general, las composiciones se preparan en condiciones que causan que el fármaco se convierta rápidamente del estado amorfo en el estado semiordenado. Sin desear quedar ligados a teoría particular alguna, los presentes inventores creen que la rápida conversión del fármaco desdel estado amorfo al semiordenado conduce a una estabilidad mejorada. La conversión rápida durante el tratamiento puede causar que el fármaco se quede "atrapado" en un estado semiordenado en regiones pequeñas ricas en fármaco que están separadas entre sí por regiones pobres en fármaco. En contraposición, el fármaco que se permite cristalizar lentamente, especialmente a temperaturas menores, tenderá a formar cristales grandes que están en el estado de menor energía, y por tanto el estado de menor solubilidad. Una vez se convierte una porción sustancial del fármaco al estado semiordenado y forma regiones ricas en fármaco embebidas o intercaladas en las regiones pobres en fármaco y ricas en polímeros, la movilidad del fármaco se reduce en gran medida debido a (1) la concentración reducida del fármaco en las regiones ricas en polímeros

y (2) un coeficiente de difusión reducido para el fármaco en el polímero. Esta reducción del coeficiente de difusión del fármaco es particularmente el caso cuando la temperatura de transición vítrea del fármaco amorfo es menor que la temperatura de transición vítrea de polímero. Esta movilidad reducida del fármaco evita que el fármaco agregue en regiones mayores de fármaco que pueden cristalizar en regiones cristalinas mayores de menor energía. El resultado es que el fármaco se queda atrapado en un estado semiordenado de alta energía, que estabiliza el fármaco y proporciona un rendimiento de disolución mejorado.

Cuando la composición se forma tratando una dispersión sólida amorfa, la dispersión sólida amorfa inicial del fármaco y el polímero potenciador de la concentración puede prepararse según cualquier proceso conocido que dé como resultado que una porción mayoritaria (al menos un 60%) del fármaco esté en estado amorfo. Los procesos mecánicos ilustrativos incluyen molido y extrusión: los procesos en estado fundido incluyen fusión a alta temperatura, fusión modificada con disolvente y procesos de coalescencia en estado fundido; y los procesos en disolvente incluyen precipitación con no disolventes, recubrimiento por pulverización y secado por pulverización. Véanse por ejemplo la patente de EE.UU. nº 5.456.923, la patente de EE.UU. nº 5.939.099 y la patente de EE.UU. nº 4.801.460, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de extrusión; la patente de EE.UU. nº 5.340.591 y la patente de EE.UU. nº 4.673.564, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de molido; y la patente de EE.UU. nº 5.684.040, la patente de EE.UU. nº 4.894.235 y la patente de EE.UU. nº 5.707.646, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de coalescencia en estado fundido; y la solicitud de EE.UU. nº de serie

09/131.019, de cesión común con la presente, presentada el 7 de agosto de 1998, la solicitud de patente provisional de EE.UU. 60/354.080 presentada el 1 de febrero de 2002, y la solicitud de patente provisional de EE.UU. 60/353.986, presentada el 1 de febrero de 2002, que describen procesos de secado por pulverización, cuyas descripciones relevantes se incorporan a la presente memoria como referencia.

Aunque al menos una porción mayoritaria del fármaco en la dispersión sólida inicial es amorfo, la dispersión sólida amorfa inicial puede comprender una cantidad aún mayor de fármaco amorfo. El fármaco puede ser "sustancialmente amorfo", lo que significa que la cantidad de fármaco en forma cristalina no supera aproximadamente un 25% en peso. Como alternativa, el fármaco en la dispersión puede ser "casi completamente amorfo", lo que significa que la cantidad de fármaco en forma cristalina no supera el 10% en peso.

El fármaco amorfo en la dispersión sólida amorfa inicial puede existir en forma de una fase pura, en forma de una solución sólida de fármaco homogéneamente distribuido por el polímero o cualquier combinación de estos estados o aquellos estados que se encuentran intermedios entre estos. La dispersión puede ser "sustancialmente homogénea" de modo que el fármaco amorfo está dispersado tan homogéneamente como sea posible por el polímero. Como se utiliza en la presente memoria, "sustancialmente homogéneo" significa que el fármaco presente en dominios amorfos relativamente puros en la dispersión sólida es relativamente poco, del orden de menos de un 20%, y preferiblemente menos de un 10% de la cantidad total de fármaco.

En una realización, la dispersión sólida amorfa de fármaco y polímero

potenciador de la concentración puede formarse mediante un proceso de coalescencia en estado fundido o extrusión en estado fundido. Dichos procesos son particularmente adecuados cuando el fármaco tiene un punto de fusión relativamente bajo, típicamente menor de aproximadamente 200°C, y preferiblemente menor de aproximadamente 150°C. En dichos procesos, se enfría una mezcla fundida que comprende el fármaco y el polímero potenciador de la concentración suficientemente rápido de modo que la mezcla fundida solidifique para formar una dispersión sólida amorfa. Por "mezcla fundida" se quiere indicar que la mezcla que comprende el fármaco y el polímero potenciador de la concentración se calienta suficientemente para que se vuelva suficientemente fluida para que el fármaco se disperse sustancialmente en uno o más de los polímeros potenciadores de la concentración y otros excipientes. Generalmente, esto requiere que la mezcla se caliente a aproximadamente 10°C o más por encima del menor del punto de fusión del componente de menor punto de fusión en la composición y el punto de fusión del fármaco. El fármaco puede existir en la mezcla fundida en forma de una fase pura, en forma de una solución de fármaco homogéneamente distribuido por la mezcla fundida, o en cualquier combinación de estos estados o aquellos estados que se encuentran inmediatamente entre ellos. La mezcla fundida puede ser sustancialmente homogénea de modo que el fármaco esté dispersado tan homogéneamente como sea posible por la mezcla fundida. Cuando la temperatura de la mezcla fundida está por debajo del punto de fusión tanto del fármaco como del polímero potenciador de la concentración, los excipientes fundidos, el polímero potenciador de la concentración y el fármaco son preferiblemente suficientemente solubles entre sí de tal modo que una porción sustancial del fármaco se disperse en el polímero potenciador de la

concentración o excipientes. A menudo se prefiere que la mezcla se caliente por encima del menor del punto de fusión del polímero potenciador de la concentración y el fármaco.

Generalmente, la temperatura de procesamiento puede variar desde 50°C hasta aproximadamente 200°C o más, dependiendo del punto de fusión del fármaco y el polímero, que es una función de la calidad de polímero seleccionada. Sin embargo, la temperatura de procesamiento no debe ser tan alta que aparezca un nivel de degradación inaceptablemente alto del fármaco o el polímero. En algunos casos, la mezcla fundida debe formarse en atmósfera inerte para evitar la degradación del fármaco y/o el polímero a la temperatura de procesamiento. Cuando se utilizan temperaturas relativamente altas, a menudo es preferible minimizar el tiempo en que la mezcla está a temperatura elevada para minimizar la degradación.

La mezcla fundida puede comprender también un excipiente que reducirá la temperatura de fusión de la composición (del fármaco y/o del polímero), permitiendo el procesamiento a temperatura menor. Cuando dichos excipientes tienen una baja volatilidad y permanecen sustancialmente en la mezcla tras la solidificación, generalmente pueden comprender hasta un 30% en peso de la mezcla fundida. Por ejemplo, puede añadirse un plastificante a la composición para reducir el punto de fusión del polímero. Los ejemplos de plastificantes incluyen agua, citrato de trietilo, triacetina y sebacato de dibutilo. Pueden añadirse también agentes volátiles que disuelven o hinchan el polímero, tales como acetona, agua, metanol y acetato de etilo en bajas cantidades para reducir el punto de fusión de la composición. Cuando se añaden dichos excipientes volátiles, al menos una porción hasta esencialmente todos dichos excipientes pueden evaporarse en el proceso o después de la

conversión de la mezcla fundida en una mezcla sólida. En dichos casos, el procesamiento puede considerarse que es una combinación de procesamiento con disolvente y coalescencia en estado fundido o extrusión en estado fundido. La eliminación de dichos excipientes volátiles de la mezcla fundida puede realizarse fraccionando o atomizando la mezcla fundida en pequeñas gotitas y poniendo en contacto las gotitas con un fluido de tal modo que las gotitas se enfrían y pierden todo o parte del excipiente volátil. Los ejemplos de otros excipientes que pueden añadirse a la composición para reducir la temperatura de procesamiento incluyen polímeros u oligómeros de bajo peso molecular, tales como polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona) y poloxámeros; grasas y aceites, incluyendo mono-, di- y triglicéridos; ceras naturales y sintéticas, tales como cera carnauba, cera de abeja, cera microcristalina, cera de ricino y cera de parafina; alcoholes de cadena larga, tales como alcohol cetílico y alcohol estearílico; y ácidos grasos de cadena larga, tales como ácido esteárico. Como se citó anteriormente, cuando el excipiente añadido es volátil, puede eliminarse de la mezcla cuando está aún fundido o después de la solidificación para formar la dispersión sólida amorfa.

Puede utilizarse virtualmente cualquier proceso para formar la mezcla fundida. Un procedimiento implica la fusión del polímero potenciador de la concentración en un recipiente y la adición posterior del fármaco al polímero fundido. Otro procedimiento implica la fusión del fármaco en un recipiente y la adición posterior del polímero potenciador de la concentración. En aún otro procedimiento, puede añadirse una combinación sólida del fármaco y el polímero potenciador de la concentración a un recipiente y calentarse la combinación para formar la mezcla fundida.

Una vez se forma la mezcla fundida, puede mezclarse para asegurar

que el fármaco está homogéneamente distribuido por la mezcla fundida. Dicho mezclado puede realizarse utilizando medios mecánicos, tales como mezcladores suspendidos, mezcladores accionados magnéticamente y barras de agitación, mezcladores planetarios y homogeneizadores. Opcionalmente, cuando la mezcla fundida se forma en un recipiente, los contenidos del recipiente pueden bombearse desdel recipiente a través de un mezclador en línea o estático y devolverse después al recipiente. La cantidad de cizalladura utilizada para mezclar la mezcla fundida debe ser suficientemente alta para asegurar una distribución uniforme en la mezcla fundida. La mezcla fundida puede mezclarse desde unos pocos minutos a varias horas, dependiendo el tiempo de mezclado de la viscosidad de la mezcla y de la solubilidad del fármaco y de cualquier excipiente opcional en el polímero potenciador de la concentración.

Un procedimiento alternativo de preparación de la mezcla fundida es utilizar dos recipiente, fundir el fármaco en el primer recipiente y el polímero potenciador de la concentración en un segundo recipiente. Las dos mezclas fundidas se bombean después a través de un mezclador estático en línea o extrusor para producir la mezcla fundida que solidifica rápidamente.

Como alternativa, la mezcla fundida puede generarse utilizando un extrusor, tal como extrusor de un husillo o de doble husillo, ambos bien conocidos en la técnica. En dichos dispositivos, se alimenta una alimentación sólida de la composición al extrusor, en el que la combinación de calor y fuerzas de cizalladura produce una mezcla fundida mezclada uniformemente, que puede solidificarse después suficientemente rápido para formar la dispersión sólida amorfa. La alimentación sólida puede prepararse utilizando procedimiento bien conocidos en la técnica para obtener mezclas sólidas con

alta uniformidad de contenido. Como alternativa, el extrusor puede equiparse con dos alimentadores, permitiendo que el fármaco se alimente al extrusor a través de un alimentador y el polímero a través del otro. Pueden incluirse otros excipientes para reducir la temperatura de procesamiento como se describe anteriormente en la alimentación sólida, o en el caso de excipientes líquidos tales como agua, pueden inyectarse en el extrusor utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

El extrusor debe diseñarse de tal modo que produzca una mezcla fundida con el fármaco distribuido uniformemente por la composición. Las diversas zonas en el extrusor deben calentarse a temperatura apropiadas para obtener la temperatura de extrusionado deseada, así como el grado de mezcla o cizalladura deseado, utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando el fármaco tiene una alta solubilidad en el polímero potenciador de la concentración, se requerirá una menor cantidad de energía mecánica para formar la dispersión. En dichos casos, cuando el punto de fusión del fármaco no dispersado es mayor que el punto de fusión del polímero potenciador de la concentración no dispersado, la temperatura de procesamiento puede estar por debajo de la temperatura de fusión del fármaco no dispersado pero por encima del punto de fusión del polímero, puesto que el fármaco se disolverá en el polímero fundido. Cuando el punto de fusión del fármaco no dispersado sea menor que el punto de fusión del polímero potenciador de la concentración no dispersado, la temperatura de procesamiento puede ser superior al punto de fusión del fármaco no dispersado, pero inferior al punto de fusión del polímero potenciador de la concentración, puesto que el fármaco fundido se disolverá en el polímero o se absorberá en el polímero.

Cuando el fármaco tiene una baja solubilidad en el polímero, puede ser necesaria una mayor cantidad de energía mecánica para formar la dispersión. En este caso, la temperatura de procesamiento puede necesitar ser superior al punto de fusión tanto del fármaco como del polímero. Como se citó anteriormente, como alternativa, puede añadirse un líquido o excipiente de bajo punto de fusión que potencie la fusión o la solubilidad mutua del polímero potenciador de la concentración y el fármaco. Puede ser también necesaria una alta cantidad de energía mecánica para mezclar el fármaco y el polímero para formar una dispersión. Típicamente, se eligen la temperatura de procesamiento menor y el diseño de extrusor que confiera la menor cantidad de energía mecánica (por ejemplo cizalladura) que produzca una dispersión satisfactoria (sustancialmente amorfa y sustancialmente homogénea) para minimizar la exposición del fármaco a condiciones extremas.

Una vez se ha formado la mezcla fundida de fármaco y polímero potenciador de la concentración, la mezcla debe solidificarse suficientemente rápido como para que forme una dispersión sólida amorfa. En casos en que el fármaco es altamente soluble en el polímero u otros excipientes, el enfriamiento puede ser relativamente lento y formar todavía una dispersión adecuada. En casos en que la solubilidad del fármaco en el polímero y otros excipientes sea baja, se prefiere que la mezcla fundida solidifique rápidamente. Por "solidificar rápidamente" se quiere indicar que la mezcla fundida solidifica suficientemente rápido de tal modo que no aparece una separación de fases sustancial de fármaco y polímero. Típicamente, cuando la concentración de fármaco es mucho mayor que su solubilidad a temperatura ambiental, esto significa que la mezcla debe solidificar en menos de aproximadamente 10 minutos, preferiblemente en menos de aproximadamente 5 minutos, más

preferiblemente en menos de aproximadamente 1 minuto. Si la mezcla no solidifica rápidamente, puede aparecer separación de fases, dando como resultado la formación de fases ricas en fármaco y fases ricas en polímero. La solidificación a menudo tiene lugar principalmente por enfriamiento de la mezcla fundida al menos a aproximadamente 10ºC y preferiblemente al menos a aproximadamente 30ºC por debajo de su punto de fusión. Como se citó anteriormente, la solidificación puede potenciarse adicionalmente mediante la evaporación de todo o parte de uno o más excipientes o disolventes volátiles. Para potenciar un rápido enfriamiento y evaporación de los excipientes volátiles, la mezcla fundida se forma a menudo en una forma de alta área superficial tal como una barra o fibra o gotitas. Por ejemplo, la mezcla fundida puede forzarse a través de uno o más orificios pequeños para formar fibras o barras largas delgadas o puede alimentarse a un dispositivo, tal como un atomizado, tal como un disco giratorio, que fracciona la mezcla fundida en gotitas de 1 μm a 1 cm de diámetro. Las gotitas se ponen en contacto después con un fluido relativamente frío tal como aire o nitrógeno para potenciar el enfriamiento y la evaporación.

Otro procedimiento para formar dispersiones es por "procesamiento en disolvente", que consiste en la disolución del fármaco y uno o más polímeros en un disolvente común. "Común" en este caso significa que el disolvente, que puede ser una mezcla de compuestos, disolverá tanto el fármaco como el polímero o polímeros. Después de que tanto el fármaco como el polímero se hayan disuelto, el disolvente se elimina rápidamente mediante evaporación o mezclado con un no disolvente. Son procesos ilustrativos secado por pulverización, recubrimiento por pulverización (recubrimiento en bandeja, recubrimiento en lecho fluidizado, etc.) y precipitación por mezclado rápido del

polímero y la solución de fármaco con CO_2, agua o algún otro no disolvente. El disolvente puede eliminarse para formar una dispersión sólida que es sustancialmente homogénea.

Como se describe anteriormente, en dichas dispersiones sustancialmente homogéneas el fármaco se dispersa tan homogéneamente como sea posible en el polímero y puede considerarse como una solución sólida del fármaco dispersado en el polímero o polímeros.

El disolvente puede eliminarse mediante el proceso de secado por pulverización. La expresión secado por pulverización se utiliza convencional y ampliamente para designar procesos que implican fraccionar mezclas líquidas en gotitas (atomización) y eliminar rápidamente el disolvente de la mezcla en un envase (aparato de secado por pulverización) en el que existe una potente fuerza impulsora para la evaporación del disolvente de las gotitas. La potente fuerza impulsora para la evaporación del disolvente se proporciona generalmente manteniendo la presión parcial de disolvente en el aparato de secado por pulverización muy por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de las gotas secándose. Esto se consigue (1) manteniendo la presión del aparato de secado por pulverización a un vacío parcial (por ejemplo 0,01 a 0,50 atm); (2) mezclando las gotitas líquidas con un gas de secado caliente; o (3) ambos. Además, al menos una porción del calor requerido para la evaporación del disolvente puede proporcionarse calentando la solución de pulverización.

Los disolventes adecuados para secado por pulverización pueden ser cualquier compuesto en el que el fármaco y el polímero sean mutuamente solubles. Preferiblemente, el disolvente es también volátil con un punto de ebullición de 150°C o menor. Además, el disolvente debe tener una toxicidad

relativamente baja y eliminarse de la dispersión a un nivel que sea aceptable según las directrices del "International Committee on Harmonization" (ICH). La eliminación de disolvente a este nivel puede requerir una etapa de procesamiento tal como secado en bandeja posterior al proceso de secado por pulverización o recubrimiento por pulverización. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metilisobutilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y diversos otros disolventes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. Pueden utilizarse también disolventes de menor volatilidad tales como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. Pueden utilizarse también mezclas de disolventes, tales como 50% de metanol y 50% de acetona, así como mezclas con agua a condición de que el polímero y el fármaco sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización.

Generalmente, la temperatura y el caudal del gas impulsor se eligen de modo que las gotitas de la solución de polímero/fármaco estén suficientemente secas en el momento en el que alcanzan la pared del aparato para que sean esencialmente sólidas, y de modo que formen un polvo fino y no se peguen a la pared del aparato. La duración de tiempo real para conseguir este nivel de secado depende del tamaño de las gotitas. Los tamaños de las gotitas están generalmente en el intervalo de 1 μm a 1000 μm de diámetro, siendo más típico de 5 μm a 200 μm. La alta relación superficie a volumen de las gotitas y la alta fuerza impulsora para la evaporación del disolvente conduce a tiempos de solidificación, el tiempo requerido para eliminar suficiente disolvente de tal modo que la superficie de la gotita se vuelva sólida, de unos pocos segundos o

menos, y más típicamente de menos de 0,1 segundos. Los tiempos de solidificación deben ser menores de 100 segundos, preferiblemente menores de unos pocos segundos, y más preferiblemente menores de 1 segundo. En general, para conseguir esta rápida solidificación de la solución de fármaco/polímero, se prefiere que el tamaño medio de las gotitas formadas durante el proceso de secado por pulverización sea menor de aproximadamente 200 μm de diámetro. Las partículas sólidas resultantes así formadas tienen generalmente un diámetro medio de menos de aproximadamente 200 μm.

Los procesos de secado por pulverización y el equipo de secado por pulverización se describen en general en Perry's Chemical Engineer's Handbook, sexta edición (R.H. Perry, D.W. Green, J.O. Maloney, eds.) McGraw-Hill Book Co 1984, páginas 20-54 a 20-57. Se revisan con más detalles los procesos y equipo de secado por pulverización en Marshall, "Atomization and Spray-Drying", 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954).

Para que el fármaco se convierta al estado semiordenado, debe estar presente una concentración mínima de fármaco en la dispersión sólida amorfa inicial. El fármaco debe estar presente en una cantidad suficiente como para que el fármaco esté sobresaturado en la dispersión sólida amorfa inicial en las condiciones de tratamiento. La concentración de fármaco en la dispersión sólida amorfa inicial debe ser al menos 1,25 veces la solubilidad del fármaco en la dispersión en las condiciones de tratamiento. Esto es debido a que la cantidad de fármaco que puede convertirse al estado semiordenado mediante tratamiento está generalmente limitada a la cantidad de fármaco en exceso de la solubilidad del fármaco en la dispersión sólida amorfa inicial en las

condiciones de tratamiento. Así, por ejemplo, si el fármaco tiene una solubilidad en la dispersión sólida amorfa inicial de un 5% en peso en las condiciones de tratamiento, entonces la dispersión sólida amorfa inicial debe tener una concentración de fármaco de al menos 1,25 veces la solubilidad, o 6,25% en peso en las mismas condiciones. En este ejemplo, un 20% del fármaco total ((6,25% en peso – 5,0% en peso)/6,25% en peso) puede convertirse en el estado semiordenado. Ya que es generalmente preferible que se convierta una fracción mayor de fármaco al estado semiordenado, más preferiblemente la concentración de fármaco en la dispersión sólida amorfa inicial es al menos 2 veces, y aún más preferiblemente al menos 4 veces, la solubilidad del fármaco en la dispersión sólida amorfa inicial en las condiciones de tratamiento.

La dispersión sólida amorfa inicial puede tratarse para convertir al menos una porción del fármaco al estado semiordenado calentando para aumentar la movilidad del fármaco en la dispersión. La temperatura de la dispersión sólida amorfa inicial puede elevarse para que sea similar o mayor a la temperatura de transición vítrea de la dispersión en las condiciones de tratamiento. En general, se desea que T_g/T sea menor o igual a aproximadamente 1,0, siendo T_g la temperatura de transición vítrea de la dispersión sólida amorfa inicial en las condiciones de tratamiento en Kelvin y siendo T la temperatura en las condiciones de tratamiento en Kelvin. Por ejemplo, cuando las condiciones de tratamiento son 75% de humedad relativa y cuando la temperatura de transición vítrea de la dispersión sólida amorfa inicial a una humedad relativa de un 75% es 380 K, la temperatura de las condiciones de tratamiento debe ser superior a aproximadamente 380 K.

En algunos casos, puede ser necesario utilizar una temperatura superior para alcanzar una conversión suficientemente rápida del fármaco desdel

estado amorfo a semiordenado. En general, la temperatura de las condiciones de tratamiento se elige habitualmente para que sea de aproximadamente 10 K, 20 K o hasta 40 K mayor que la temperatura de transición vítrea de la dispersión sólida amorfa inicial en las condiciones de tratamiento. La temperatura T puede elegirse de modo que T_g/T sea menor de 0,98, menor de 0,95 o incluso menor de 0,90. La temperatura de las condiciones de tratamiento, sin embargo, no debe ser tan alta como para causar que el fármaco o el polímero se degraden químicamente en un grado inaceptable.

Las dispersiones pueden calentarse utilizando cualquier equipo convencional para calentar composiciones farmacéuticas. Por tanto, las dispersiones pueden calentarse utilizando aire caliente, gas inerte caliente (tal como nitrógeno), recintos calentados, lámparas infrarrojas, calentamiento por microondas, estufas de secado, lechos fluidizados, etc.

La dispersión sólida amorfa inicial puede tratarse también mediante exposición a un agente potenciador de la movilidad. El agente potenciador de la movilidad aumenta la movilidad del fármaco en la dispersión sólida amorfa inicial para permitir que el fármaco se difunda relativamente rápido en la dispersión. El agente potenciador de la concentración puede ser un líquido o un vapor. El agente potenciador de la concentración debe ser capaz de plastificar el polímero, o reducir la temperatura de transición vítrea del polímero. Sin embargo, el agente potenciador de la movilidad no debe causar que el fármaco se vuelva demasiado soluble en la dispersión como para causar que la concentración de fármaco en la dispersión caiga por debajo de la concentración mínima descrita anteriormente. El agente potenciador de la movilidad reduce la temperatura de transición vítrea de la dispersión, aumentando así la movilidad del fármaco en la dispersión. Los agentes potenciadores de la movilidad

adecuados incluyen agua, metanol, etanol, propanol, butanol, dióxido de carbono, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano, así como mezclas de dichos materiales.

Un agente potenciador de la movilidad preferido es el agua. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que la exposición de la dispersión sólida amorfa inicial a agua (líquida o vapor) puede facilitar la formación de regiones semiordenadas de fármaco. Esto es particularmente cierto para fármacos que son relativamente hidrófobos, es decir, que tienen un Clog P que es mayor de aproximadamente 2 a 3. Por Clog P se quiere indicar el logaritmo en base 10 de la relación de la solubilidad del fármaco en octanol a la solubilidad en agua.

Esta facilitación de la conversión del fármaco al estado semiordenado puede ser debida a: (1) una reducción de la solubilidad del fármaco en el polímero de dispersión u otros excipientes; (2); una reducción en la T_g de la dispersión y un aumento asociado de la movilidad del fármaco; o (3) tanto (1) como (2).

A menudo es deseable tratar la dispersión sólida amorfa inicial tanto por exposición a un agente potenciador de la movilidad como a calentamiento a una temperatura elevada. En dichos casos, la temperatura puede ser menor que la requerida en ausencia del agente potenciador de la movilidad, ya que el agente potenciador de la movilidad reduce generalmente la T_g de la dispersión.

Las condiciones de tratamiento en el proceso se eligen de modo que el fármaco "se convierta relativamente rápido" al estado semiordenado. Por "convertirse relativamente rápido" se quiere indicar generalmente que es preferible que la conversión tenga lugar al menos en una semana y más

preferiblemente en un día. Por lo tanto, la velocidad máxima de conversión del fármaco del estado amorfo a semiordenado debe tener un valor de al menos aproximadamente un 0,25% en peso/h, preferiblemente al menos aproximadamente 1,7% en peso/h, más preferiblemente al menos aproximadamente un 4% en peso/h y aún más preferiblemente al menos aproximadamente un 6% en peso/h. Ha de entenderse que la velocidad de conversión cambia con el tiempo y puede ser menor que la velocidad máxima en otras ocasiones, particularmente hacia el final del proceso de tratamiento. En un aspecto, al menos un 40% en peso del fármaco se convierte del estado amorfo al semiordenado en 48 horas, y más preferiblemente en 24 horas. En otro aspecto, al menos un 50% en peso del fármaco se convierte al estado semiordenado en 48 horas, y más preferiblemente en 24 horas.

La velocidad a la que el fármaco se vuelve semiordenado depende de una multitud de factores. El uso de dispersiones sólidas iniciales con una concentración de fármaco relativamente alta respecto a la solubilidad del fármaco en la dispersión en las condiciones de tratamiento conduce generalmente a una velocidad de conversión más rápida, presuntamente debido al aumento de la fuerza impulsora de concentración para que el fármaco se difunda y se convierta en el estado semiordenado. Por ejemplo, una dispersión compuesta por un 25% en peso de fármaco en una matriz excipiente polimérico en la que tiene una solubilidad de un 5% en peso, se convertirá generalmente a un estado semiordenado a una velocidad superior que una dispersión compuesta por un 10% en peso de fármaco tratado en las mismas condiciones de tratamiento. Esto es particularmente cierto cuando el fármaco tiene una T_g menor que el polímero. Además, la dispersión compuesta por un 25% en peso de fármaco y una solubilidad del fármaco en la matriz de

dispersión de un 5% en peso se convertirá generalmente al estado semiordenado más rápidamente que una dispersión análoga compuesta por un 25% en peso del mismo fármaco pero con una solubilidad en la matriz de dispersión de un 15% en peso. Las condiciones elegidas para el tratamiento afectan también en gran medida a la velocidad de conversión al estado semiordenado de las regiones ricas en fármaco con un valor menor de T_g/T, que conduce a cinéticas más rápidas de ordenación. Por ejemplo, puesto que la T_g de un material se reduce generalmente al aumentar el contenido de agua, y el contenido de agua de un material aumentará al aumentar la humedad relativa, el tratamiento de una composición a 50ºC y 70% de humedad relativa conducirá generalmente a una velocidad de conversión más rápida al estado semiordenado que el tratamiento de la misma composición a 50ºC y 50% de humedad relativa. Si la velocidad de conversión es demasiado lenta, el fármaco formará grandes cristales, y tendrá las características del fármaco en su forma cristalina bruta de menor solubilidad.

Las condiciones de tratamiento pueden ocurrir durante cualquier proceso adecuado o en cualquier entorno que exponga la dispersión inicial a temperatura elevada o a un agente potenciador de la movilidad, o ambos, durante un periodo suficiente de tiempo. Un procedimiento es disponer la dispersión sólida amorfa inicial en un entorno controlado que expone simultáneamente la dispersión a un vapor del agente potenciador de la movilidad y a temperatura elevada. Por ejemplo, puede disponerse una dispersión sólida amorfa en una cámara sellada que tiene un contenido de agua equivalente a una humedad relativa inicial de un 50% y temperatura elevada elegida como se describe anteriormente. La dispersión sólida amorfa se almacena en la cámara sellada durante un periodo suficiente de tiempo para

convertir al menos una porción del fármaco al estado semiordenado. Preferiblemente, la dispersión permanece en la cámara sellada hasta que la fracción de fármaco en el estado semiordenado deja sustancialmente de aumentar. La temperatura puede mantenerse constante durante el proceso de tratamiento o puede variarse durante el proceso de tratamiento.

Como alternativa, la dispersión puede exponerse al entorno controlado para tratamiento utilizando un equipo de procesamiento convencional o durante cualquiera de diversas etapas de procesamiento convencional. Por ejemplo, el tratamiento puede ocurrir en un secador en bandeja durante el secado en bandeja. Como aún otra alternativa, puede utilizarse un lecho fluidizado en el que se hace fluir gas caliente a través del lecho. El gas puede ser aire, nitrógeno u otro gas. El gas puede estar seco o humidificado. Cuando el gas está seco, el lecho se pulveriza con un agente potenciador de la movilidad tal como agua. Como aún otro ejemplo, puede utilizarse un tambor giratorio calentado en el que se pulveriza el agente potenciador de la movilidad en o sobre el tambor. Como aún otra alternativa, puede utilizarse un granulador de alta cizalladura.

Un procedimiento alternativo de tratar las dispersiones es un proceso en dos etapas en el que la dispersión sólida amorfa inicial se trata primero con un agente potenciador de la movilidad en forma líquida o vapor y después se calienta. Por ejemplo, puede disponerse una dispersión sólida amorfa en un entorno sellado, en el que se añade agua, por ejemplo mediante pulverización de gotitas de agua líquida, y después se calienta. Un ejemplo de dicho proceso es el tratamiento en un granulador de alta cizalladura que contiene la dispersión sólida, en el que se pulveriza primero agua líquida al granulador, y en el que la dispersión se calienta después utilizando microondas.

Aún otro procedimiento para tratar dispersiones es durante un proceso de extrusión. Puede alimentarse una dispersión sólida amorfa del fármaco a un extrusor. Puede inyectarse también un agente potenciador de la movilidad, tal como agua, al extrusor, generalmente en un punto posterior a la formación de una dispersión. El extrusor puede tener zonas calentadas que controlan la temperatura de la dispersión a medida que pasa a través del extrusor. Generalmente, se alimenta una mezcla de fármaco, polímero de dispersión y como alternativa aditivos al extrusor, en el que el calor, el mezclado y la cizalladura convierten la mezcla en una dispersión. En este punto, puede alimentarse opcionalmente un agente potenciador de la movilidad al extrusor y la dispersión puede pasarse después a través de zonas calentadas que causan primero que el fármaco se convierta a un estado semiordenado, y que permiten después que el agente potenciador de la movilidad se evapore y enfríe la mezcla resultante.

Como alternativa, el fármaco y el polímero pueden alimentarse en forma de materiales brutos a un extrusor. La primera zona del extrusor puede tener una temperatura mayor que la temperatura de fusión del fármaco y quizás del polímero para formar una mezcla fundida del fármaco y el polímero. La siguiente zona del extrusor puede tener una temperatura que está entre la temperatura de fusión del fármaco y la temperatura de transición vítrea de la dispersión, de modo que convierta el fármaco a un estado semiordenado. La zona final del extrusor puede tener una temperatura suficientemente baja para inactivar la mezcla de modo que forme una composición del fármaco en estado semiordenado y material rico en polímero.

Aún otro procedimiento para tratar dispersiones implica formar las dispersiones sólidas amorfas iniciales mediante procesamiento en disolvente

en condiciones que causen que el fármaco se convierta al estado semiordenado. Por ejemplo, puede secarse por pulverización una solución de fármaco y polímero en un disolvente en un secador por pulverización para formar inicialmente una dispersión amorfa. La dispersión, que retiene típicamente una porción del disolvente, puede pasarse entonces a través de una zona calentada en el secador por pulverización, lo que causa que el fármaco se convierta a un estado semiordenado. Dependiendo del disolvente utilizado durante el secado por pulverización y de las condiciones de secado por pulverización, puede pulverizarse disolvente adicional en la zona calentada. Las partículas resultantes se recogen después y se secan. Cada una de las partículas comprende fármaco en estado semiordenado y polímero.

Como alternativa, puede formarse una solución de fármaco, polímero y opcionalmente aditivos en un disolvente, y después la solución puede someterse a condiciones que causen que el fármaco esté a una concentración que supere su solubilidad, iniciando así la nucleación de partículas sólidas de fármaco. Esta solución puede secarse después por pulverización como se describe anteriormente.

FÁRMACOS DE BAJA SOLUBILIDAD

El fármaco es un "fármaco de baja solubilidad", lo que significa que puede ser "sustancialmente insoluble en agua", lo que significa que el fármaco tiene una solubilidad acuosa mínima a pH fisiológicamente relevante (por ejemplo pH 1-8) de menos de 0,01 mg/ml, "escasamente soluble en agua", es decir, tiene una solubilidad acuosa de hasta aproximadamente 1 a 2 mg/ml, o incluso una solubilidad baja a moderada, que tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 1 mg/ml a tan alta como aproximadamente 20 a 40 mg/ml.

En general, puede decirse que el fármaco tiene una relación de dosis a solubilidad acuosa mayor de 10 ml, y más típicamente mayor de 100 ml, siendo la solubilidad del fármaco (mg/ml) el valor mínimo observado en cualquier solución acuosa fisiológicamente relevante (por ejemplo aquellas con valores de pH entre 1 y 8) incluyendo tampones simulados gástricos e intestinales de la USP, y la dosis está en mg. La relación de dosis a solubilidad acuosa puede determinarse dividiendo simplemente la dosis (en mg) entre la solubilidad acuosa (en mg/ml).

Esta invención tiene utilidad particular para fármacos que tienen una fuerte tendencia a cristalizar. Una medida de la tendencia a cristalizar es la diferencia entre el punto de fusión del estado cristalino, T_m, y la temperatura de transición vítrea del fármaco en el estado amorfo, T_g. Por tanto, los fármacos preferidos tendrán un valor de T_m-T_g mayor de aproximadamente 70°C, preferiblemente mayor de aproximadamente 80°C, y más preferiblemente mayor de aproximadamente 90°C. Otra medida de la tendencia del fármaco a cristalizar es el valor de T_m/T_g, estando T_m y T_g medidos en Kelvin. Los fármacos preferidos tendrán un valor de T_m/T_g de al menos 1,3, más preferiblemente al menos 1,4, y aún más preferiblemente al menos 1,5.

Las clases preferidas de fármaco incluyen, pero sin limitación, antihipertensivos, agentes antiansiedad, agentes anticoagulantes, anticonvulsionantes, agentes reductores del nivel de glucosa en la sangre, decongestivos, antihistamínicos, antitusivos, antineoplásicos, beta bloqueantes, antiinflamatorios, agentes antipsicóticos, potenciadores cognitivos, agentes antiateroscleróticos, agentes reductores del nivel de colesterol, agentes antiobesidad, agentes de trastornos autoinmunes, agentes antiimpotencia, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes hipnóticos, agentes

antiparkinsonsmo, agentes anti-enfermedad de Alzheimer, antibióticos, antidepresivos y agentes antivirales, inhibidores de la glicógeno fosforilasa e inhibidores de la proteína de transferencia de esterasa de colesterol.

Cada fármaco citado debe entenderse que incluye la forma neutra del fármaco y las formas farmacéuticamente aceptables del mismo. Por "formas farmacéuticamente aceptables" se quiere indicar cualquier derivado o variación farmacéuticamente aceptable, incluyendo estereoisómeros, mezclas estereoisoméricas, enantiómeros, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautómeros, formas salinas y profármacos. Los ejemplos específicos de antihipertensivos incluyen prazosín, nifedipina, besilato de amlodipina, trimazosín y doxazosín; son ejemplos específicos de un agente reductor de la glucosa en la sangre glipizida y clorpropamida; es un ejemplo específico de un agente antiimpotencia el sildenafilo y el citrato de sildenafilo; los ejemplos específicos de antineoplásicos incluyen clorambucilo, lomustina y equinomicina; un ejemplo específico de un antineoplásico de tipo imidazol es el tubulazol; un ejemplo específico de un antihipercolesterolémico es la atorvastatina y la atorvastatina de calcio; los ejemplos específicos de ansiolíticos incluyen clorhidrato de hidroxizina y clorhidrato de doxepina; los ejemplos específicos de agentes antiinflamatorios incluyen betametasona, prednisolona, aspirina, piroxicam, valdecoxib, carprofeno, celecoxib, flurbiprofeno y (+)-*N*-{4-[3-(4-fluorofenoxi)fenoxi]-2-ciclopenten-1-il}-*N*-hidroxiurea; un ejemplo específico de un barbiturato es el fenobarbital; los ejemplos específicos de antivirales incluyen aciclovir, nelfinavir y virazol; los ejemplos específicos de vitaminas/agentes nutricionales incluyen retinol y vitamina E; los ejemplos específicos de beta bloqueantes incluyen timolol y nadolol; un ejemplo específico de un emético es la apomorfina; los ejemplos

específicos de un diurético incluyen clortalidona y espironolactona; un ejemplo específico de un anticoagulante es el dicumarol; los ejemplos específicos de cardiotónicos incluyen digoxina y digitoxina; los ejemplos específicos de andrógenos incluyen 17-metiltestosterona y testosterona; un ejemplo específico de un corticoide mineral es la desoxicorticosterona; un ejemplo específico de un hipnótico/anestésico esteroideo es la alfaxolona; los ejemplos específicos de agentes anabólicos incluyen fluoximesterona y metanestenolona; los agentes específicos de agentes antidepresivos incluyen sulpirida, [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)piridin-4-il]-(1-etilpropil)amina, 3,5-dimetil-4-(3'-pentoxi)-2-(2',4',6'-trimetilfenoxi)piridina, piroxidina, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina y sertralina; los ejemplos específicos de antibióticos incluyen carbenicilina de indanilsodio, clorhidrato de bacampicilina, troleoandomicina, hiclato de doxicilina, ampicilina y penicilina G; los ejemplos específicos de antiinfecciosos incluyen cloruro de benzalconio y clorhexidina; los ejemplos específicos de vasodilatadores coronarios incluyen nitroglicerina y mioflazina; un ejemplo específico de un hipnótico es el etomidato; los ejemplos específicos de inhibidores de anhidrasa carbónica incluyen acetazolamida y clorzolamida; los ejemplos específicos de antifúngicos incluyen econazol, terconazol, fluconazol, voriconazol y griseofulvina; un ejemplo específico de un antiprotozooario es el metronidazol; los ejemplos específicos de agentes antihelmínticos incluyen tiabendazol y oxfendazol y morantel; los ejemplos específicos de antihistamínicos incluyen astemizol, levocabastina, cetirizina, descarboetoxiloratadina y cinarizina; los ejemplos específicos de antipsicóticos incluyen ziprasidona, olanzepina, clorhidrato de tiotixeno, fluspirileno, risperidona y penfluridol; los ejemplos específicos de agentes gastrointestinales incluyen loperamida y cisaprida; los ejemplos específicos de antagonistas de serotonina incluyen cetanserina y

mianserina; un ejemplo específico de un anestésico es la lidocaína; un ejemplo específico de un agente hipoglicémico es la acetohexamida; un ejemplo específico de un antiemético es el dimenhidrinato; un ejemplo específico de un antibacteriano es el cotrimoxazol; un ejemplo específico de un agente dopaminérgico es la L-DOPA; son ejemplos específicos de agentes anti-enfermedad de Alzheimer THA y donepezilo; un ejemplo específico de un agente antiulceroso/antagonista de H2 es la famotidina; los ejemplos específicos de agentes sedativos/hipnóticos incluyen clordiazepóxido y triazolam; un ejemplo específico de un vasodilatador es el alprostadil; un ejemplo específico de un inhibidor de plaquetas es la prostaciclina; los ejemplos específicos de agentes inhibidores de ACE/antihipertensivos incluyen ácido enalaprílico, quinapril y lisinopril; los ejemplos específicos de antibióticos de tetraciclina incluyen oxitetraciclina y minociclina; los ejemplos específicos de antibióticos macrólidos incluyen eritromicina, claritromicina y espiramicina; un ejemplo específico de un antibiótico de azalida es la azitromicina; los ejemplos específicos de inhibidores de glicógeno fosforilasa incluyen [*R*-(*R**,*S**)]-5-cloro-*N*-[2-hidroxi-3-(metoximetilamino)-3-oxo-1-(fenilmetil)propil-1*H*-indol-2-carboxamida y [(1*S*)-bencil-(2*R*)-hidroxi-3-((3*R*,4*S*)-dihidroxipirrolidin-1-il)-3-oxipropil]amida del ácido 5-cloro-1*H*-indol-2-carboxílico; y los ejemplos específicos de inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) incluyen éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico, éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[acetil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico y éster isopropílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bistrifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-

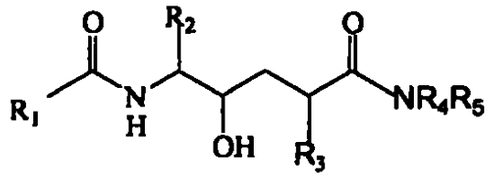
quinolin-1-carboxílico.

La presente invención es particularmente ventajosa para la clase de fármacos que son tanto sensibles a ácidos como de baja solubilidad. Los fármacos sensibles a ácidos de baja solubilidad ilustrativos incluyen (+)-*N*-{3-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-ciclopenten-1-il}-*N*-hidroxiurea; omeprazol; etopósido; famotidina; eritromicina; quinapril; lansoprazol y progabida; así como inhibidores de CCR1 tales como [4(*R*)-carbamoil-1(*S*)-3-fluorobencil-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico y [1-bencil-4-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-2-hidroxi-4-hidroxicarbamoilbutil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico.

La invención es útil para mejorar la velocidad de disolución intrínseca de compuestos seleccionados de los siguientes. La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de un ingrediente farmacéuticamente puro cuando se mantienen constantes condiciones tales como área superficial, velocidad de agitación, pH y fuerza iónica del medio de disolución. La velocidad de disolución intrínseca se define adicionalmente medida en agua a 37°C utilizando un aparato de disolución USP II equipado con un aparato de Wood (Wood, JH; Syarto, JE y Letterman, H; J. Pharm. Sci. 54 (1965), 1068) con una velocidad de agitación de 50 rpm. La velocidad de disolución intrínseca se define en términos de mg de fármaco disuelto por minuto por unidad de área superficial, por lo tanto, la velocidad de disolución se designa en unidades de mg/min-cm^2.

Las composiciones y procedimientos de la invención son particularmente útiles para compuestos con una velocidad de disolución intrínseca preferiblemente menor de 0,1 mg/min-cm^2 y más preferiblemente menor de 0,05 mg/min-cm^2.

Las composiciones de la presente invención son particularmente útiles para inhibidores selectivos de la unión de MIP-1 a su receptor CCR1 encontrado en células inflamatorias e inmunomodulatorias (preferiblemente leucocitos y linfocitos). Una clase de inhibidores de CCR1 que encuentra utilidad con la presente invención está constituida por derivados de ácido dihidroxihexanoico que tienen la fórmula CCR1-I.



CCR1-I

R_1 es heteroarilo (C_2-C_8) opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6, H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}),

heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

R_2 es fenil-$(CH_2)_m$-, naftil-$(CH_2)_m$-, cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CH_2)_m$-, alquilo (C_1-C_6) o heteroaril (C_2-C_9)-$(CH_2)_m$-, en los que cada uno de los citados restos fenilo, naftilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}) o heteroarilo (C_2-C_9) de los citados grupos fenil-$(CH_2)_m$-, naftil-$(CH_2)_m$-, cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CH_2)_m$- o heteroaril (C_2-C_9)-$(CH_2)_m$- puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)NH-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, fenoxi, benciloxi, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

R_3 es hidrógeno, alquilo (C_3-C_{10}), cicloalquil (C_3-C_{10})-$(CH_2)_n$-, heterocicloalquil (C_2-C_9)$_n$-, heteroaril (C_2-C_9)-$(CH_2)_n$- o aril-$(CH_2)_n$-;

en la que el citado grupo R_3 alquilo (C_1-C_{10}) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de

hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9); y en la que cualquiera de los enlaces sencillos de carbono-carbono del citado alquilo (C_1-C_{10}) puede estar opcionalmente reemplazado por un doble enlace carbono-carbono;

en la que el resto cicloalquilo (C_3-C_{10}) del citado grupo R_3 cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH_2)$_n$- puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6),

[alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

en el que el resto heterocicloalquilo del citado grupo R_3 heterocicloalquil (C_2-C_9)-$(CH_2)_n$- puede contener de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre, oxígeno, >S(=O), >SO_2 o >NR^6, pudiendo estar opcionalmente seleccionado el citado resto heterocicloalquilo (C_2-C_9) del citado grupo heterocicloalquil (C_2-C_9)-$(CH_2)_n$- en cualquiera de los átomos de carbono de anillo capaces de formar un enlace adicional (preferiblemente uno a tres sustituyentes por anillo) con un sustituyente independientemente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6),

H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

en la que el resto heteroarilo (C_2-C_9) del citado grupo R_3 heteroaril (C_2-C_9)-(CH_2)$_n$ puede contener de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, pudiendo estar opcionalmente sustituido el citado resto heteroarilo (C_2-C_9) del citado grupo heteroaril (C_2-C_9)-(CH_2)$_n$- en cualquiera de los átomos de carbono de anillo capaces de formar un enlace adicional (preferiblemente uno a tres sustituyentes por anillo) con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-

C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9); y

en la que el citado resto arilo del citado grupo R_3 aril-$(CH_2)_n$- es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, pudiendo estar opcionalmente sustituidos los citados fenilo y naftilo con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

o R^3 y el carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de cinco a siete miembros, pudiendo estar opcionalmente sustituido cualquiera de los átomos de carbono de anillo del citado anillo carbocíclico de cinco miembros con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-

C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9); en la que uno de los enlaces carbono-carbono del citado anillo carbocíclico de cinco a siete miembros puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo opcionalmente sustituido, pudiendo estar independientemente seleccionados los citados sustituyentes de hidrógeno, halo, CN, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6),

H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

R_4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, alcoxi (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)(C=O)-, cicloalquil (C_3-C_{10})-(CH_2)$_q$-, heterocicloalquil (C_2-C_9)-(CH_2)$_q$-, heteroaril (C_2-C_9)-(CH_2)$_q$-, fenil-(CH_2)$_q$- o naftil-(CH_2)$_q$-; pudiendo estar opcionalmente sustituidos los citados grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_2-C_9), fenilo y naftilo con uno o dos sustituyentes del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil (C_1-C_6)]$_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]$_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo

(C_2-C_9);

R_5 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o amino; o

R_4 y R_5 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo (C_2-C_9) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_6), hidroxi, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6)alquilo (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, HO-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-, H(O=C)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(O=C)-, alquil (C_1-C_6)(O=C)-alquilo (C_1-C_6), NO_2, amino, alquil (C_1-C_6)amino, [alquil $(C_1-C_6)]_2$amino, aminoalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6), [alquil $(C_1-C_6)]_2$aminoalquilo (C_1-C_6), H_2N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-NH-(C=O)-, [alquil $(C_1-C_6)]_2$N-(C=O)-, H_2N(C=O)-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-HN(C=O)-alquilo (C_1-C_6), [alquil $(C_1-C_6)]_2$N-(C=O)-alquilo (C_1-C_6), H(O=C)-NH-, alquil (C_1-C_6)(C=O)-NH, alquil (C_1-C_6)(C=O)-[NH]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)(C=O)-[Nalquil (C_1-C_6)]alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-S-, alquil (C_1-C_6)-(S=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-, alquil (C_1-C_6)-SO_2-NH-, H_2N-SO_2-, H_2N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)HN-SO_2-alquilo (C_1-C_6), [alquil $(C_1-C_6)]_2$N-SO_2-alquilo (C_1-C_6), CF_3SO_3-, alquil (C_1-C_6)-SO_3-, fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_2-C_9);

g es un número entero de cero a cuatro;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es un número entero de cero a seis; y

q es 0, 1, 2, 3 ó 4;

con la condición de que cuando uno de R_4 o R_5 es hidrógeno y el otro de R_4 o R_5 es alquilo (C_1-C_6); R_2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}) o isopropilo y R_3 es alquilo $(C_3-$

C_5), fenilo, metilvinilo, dimetilvinilo, halovinilo, hidroxialquilo (C_1-C_3) o aminoalquilo (C_1-C_4), entonces R_1 debe ser distinto de indol-5-ilo, 6-azaindol-2-ilo, 2,3-dicloropirrol-5-ilo, 4-hidroxiquinolin-3-ilo, 2-hidroxiquinoxalin-3-ilo, 6-azaindolin-3-ilo o indol-2- o -3-ilo opcionalmente sustituido y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo y alquenilo designados en la presente memoria, así como los restos alquilo de otros grupos designados en la presente memoria (por ejemplo alcoxi), pueden ser lineales o ramificados, y pueden ser también cíclicos (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo) o ser lineales o ramificados y contener restos cíclicos. Dichos grupos alquilo y alcoxi pueden estar sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno y/o hidroxi, preferiblemente átomos de flúor.

A menos que se indique otra cosa, "halógeno" y "haluro" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

"Cicloalquilo (C_3-C_{10})" cuando se utiliza en la presente memoria designa grupos cicloalquilo que contienen cero a dos niveles de instauración tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadieno, cicloheptilo, cicloheptenilo, biciclo[3.2.1]octano, norbornanilo y similares.

"Heterocicloalquilo (C_2-C_9)" cuando se utiliza en la presente memoria designa pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, oxiranilo, metilendioxilo, cromenilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo,

1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, cromanilo y similares. Un experto en la técnica comprenderá que la conexión de los citados anillos heterocicloalquilo (C_2-C_9) es a través de un carbono o un heteroátomo de nitrógeno de hibridación sp^3.

"Heteroarilo (C_2-C_9)" cuando se utiliza en la presente memoria designa furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5*H*-[1]pirindinilo, benzo[*b*]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzoxazinilo y similares. Un experto en la técnica comprenderá que la conexión de los citados anillos heterocicloalquilo (C_2-C_9) es a través de un carbono o un heteroátomo de nitrógeno de hibridación sp^3.

"Arilo" cuando se utiliza en la presente memoria designa fenilo o naftilo.

"Amina protegida" y "amino protegido" designan un grupo amina con uno de los átomos de hidrógeno reemplazado por un grupo protector (P). Puede utilizarse cualquier grupo protector adecuado para la protección de amina. Los grupos protectores adecuados incluyen carbobenciloxi, *terc*-butoxicarbonilo (BOC) o 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo.

Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere indicar un material que no es indeseable biológicamente o de otro modo, concretamente el material puede administrarse a un individuo junto con el compuesto seleccionado sin causar

ningún efecto biológico indeseable o interaccionar de manera perjudicial con ninguno de los demás componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

El término "sujeto" quiere indicar un individuo. Preferiblemente el individuo es un mamífero tal como un primate, y más preferiblemente un ser humano. Por tanto, el "sujeto" puede incluir animales domesticados, ganado y animales de laboratorio.

En general "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" quiere indicar la cantidad necesaria para conseguir el resultado o resultados deseados (tratar o prevenir el estado patológico). Un experto en la técnica reconocerá que la potencia, y por lo tanto la "cantidad eficaz" puede variar para los diversos compuestos utilizados en esta invención. Un experto en la técnica puede evaluar fácilmente la potencia de los compuestos.

Los compuestos de fórmula CCR-1 y sus procedimientos de fabricación se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 09/380.269 de cesión común con la presente presentada el 5 de febrero de 1998, la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 09/403.218, presentada el 18 de enero de 1999, la publicación PCT nº WO 98/38167 y la publicación PCT nº WO 99/40061, todas las cuales se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad con cualquier fin.

En una realización preferida, el inhibidor de CCR1 se selecciona de uno de los siguientes compuestos de fórmula CCR1-I:

4(*R*)-carbamoil-1(*S*)-(3-clorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoil-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil)amida del ácido 7,8-difluoroquinolin-3-carboxílico;

(1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoil-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil)amida del ácido 6,7,8-trifluoroquinolin-3-carboxílico;

[4(*R*)-carbamoil-1(*S*)-(3-fluorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

(1(*S*)-bencil-2(*S*),7-dihidroxi-4(*R*)-hidroxicarbamoil-7-metiloctil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[4(*R*)-carbamoil-1(*S*)-(2-clorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-(2-fluorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-4(*R*)-hidroxicarbamoil-7-metiloctil]-amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[4(*R*)-carbamoil-1(*S*)-(2-fluorobencil)-1(*S*)-(2-fluorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-(3,4-difluorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-4(*R*)-hidroxicarbamoil-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[4(*R*)-carbamoil-1(*S*)-(3,4-difluorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil]-amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

(4(*R*)-carbamoil-2(*S*),7-dihidroxi-7-metil-1(*S*)-naftalen-1-ilmetiloctil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-2(*S*)-hidroxi-7-metil-4(*R*)-metilcarbamoiloctil)amida del ácido 7,8-difluoroquinolin-3-carboxílico;

1(*S*)-bencil-2(*S*)-hidroxi-7-metil-4(*R*)-metilcarbamoiloctil)amida del ácido 8-fluoroquinolin-3-carboxílico;

[4(*R*)-carbamoil-7-fluoro-1-(3(*S*)-fluorobencil)-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil]-amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[4(*R*)-carbamoil-1-(2(*S*)-fluorobencil)-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-bencil-4(*S*)-carbamoil-4(*S*)-(2,6-dimetiltetrahidropiran-4-il)-2(*S*)-hidroxibutil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoil-7-fluoro-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-5-ciclohexil-2(*S*)-hidroxi-4(*R*)-metilcarbamoilpentil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-ciclohexilmetil-2(*S*)-hidroxi-7-metil-4(*R*)-metilcarbamoiloctil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-bencil-2(*S*)-hidroxi-4(*S*)-hidroxicarbamoil-4-(1-hidroxi-4-metil-ciclohexil)butil]amida de ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-bencil-4(*S*)-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)-2(*S*)-hidroxi-4-hidroxicarbamoilbutil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

[1(*S*)-bencil-4(*S*)-carbamoil-4(*S*)-(4,4-difluorociclohexil)-2(*S*)-hidroxibutil]-amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

(1(*S*)-bencil-4(*S*)-carbamoil-4-ciclohexil-2(*S*)-hidroxibutil)amida del ácido quinolin-3-carboxílico;

(4(*R*)-carbamoil-2(*S*)-hidroxi-7-metil-1(*S*)-tiofen-2-ilmetiloctil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoil-7-cloro-2(*S*)-hidroxioct-6-enil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoil-2(*S*)-hidroxi-5-fenilpentil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

N-1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoil-7-fluoro-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil)-5,6-dicloronicotinamida;

(4(*R*)-carbamoil-2(*S*)-hidroxi-7-metil-1(*S*)-tiazol-4(*R*)-ilmetiloctil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico;

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoil-7-fluoro-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil)amida del ácido benzotiazol-2-carboxílico; y

1(*S*)-bencil-4(*R*)-carbamoil-7-fluoro-2(*S*)-hidroxi-7-metiloctil)amida del ácido benzofuran-2-carboxílico.

En otra realización, el compuesto de fórmula Ia-1 es [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, que se ha descubierto que tiene al menos seis formas cristalinas, A, B, C, D, E y F.

Las formas cristalinas A-F pueden prepararse utilizando cualquier procedimiento adecuado. La forma A es un semihidrato, y como tal tiene aproximadamente un 1,5% en peso de agua. Las formas B, C, D, E y F son todas sustancialmente anhidras. La cristalización de la base libre con un sistema de disolvente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente.

La forma B puede formarse cristalizando la base libre de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico en un disolvente tal como cloruro de metileno, metanol o mezclas de los mismos. Un disolvente tal como metanol se retira sustancialmente por destilación y el producto se cristaliza a partir de esto. Preferiblemente, la cristalización ocurre a aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 45°C. El producto cristalizado se seca después, preferiblemente a vacío a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 45°C.

La forma A puede formarse recristalizando las formas B, C, D o F en isopropiléter, tolueno, tetrahidrofurano, isopropanol, etanol, acetona, metanol, metiletilcetona, agua o mezclas de los mismos a aproximadamente temperatura

ambiente a aproximadamente 45ºC. La presencia de agua en el medio de cristalización facilita la conversión de la forma anhidra B, C, D o F para formar A.

Las formas C y D pueden formarse cristalizando la base libre de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico en acetonitrilo a aproximadamente temperatura ambiente y en mezclas de acetato de etilo, tetrahidrofurano y metil-*terc*-butiléter a temperatura superior a la ambiente, preferiblemente a aproximadamente 45ºC. Las formas E y F pueden prepararse mediante recristalización/ resuspensión de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico a aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 45ºC.

Las formas A-F se identifican típicamente por su patrón de difracción de rayos X de cristal único, picos de difracción de rayos X en polvo, valores de DSC y desplazamientos químicos de resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN-es).

La forma E es la forma cristalina termodinámicamente más estable a temperatura ambiente de las formas A-E. Esta forma cristalina tiene una estructura de rayos X de cristal único como se muestra en la Tabla 1. Puede encontrarse una discusión de las unidades de medida para la cristalografía de rayos X de cristal único en las "International Tables for X-ray Crystallography", vol. IV, pág. 55, 99, 149, Birmingham; Kynoch Press, 1974. Los datos de difracción de rayos X se recogieron a temperatura ambiente utilizando difractómetros de rayos X equipados con radiación de cobre y monocromadores de grafito.

202

Tabla 1: Análisis cristalográfico por rayos X del cristal único de la forma E

Fórmula empírica	$C_{26}H_{31}N_4O_4F$	
Peso de la fórmula	482,55	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Ortorrómbico	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones de célula unitaria	a= 6,7678(2) Å,	α= 90°
	B= 12,6136(3) Å,	β= 90°
	C= 29,4200(7) Å,	γ= 90°
Volumen	2511,48(11) $Å^3$	
Z (nº de unidades de fórmula química/ célula unitaria)	4	
Densidad (calculada)	1,276 mg/m^3.	

Los resultados de un análisis de rayos X de cristal único están limitados, como implica el nombre, a un cristal colocado en el haz de rayos X. Los datos cristalográficos de un gran grupo de cristales proporcionan la difracción de rayos X en polvo. Las formas A-F tienen patrones de difracción de rayos X en polvo distintos. Los patrones de difracción de rayos X en polvo de las formas A-F se describen, respectivamente, en las **Fig. 7, 9, 11, 13, 15 y 17**. Las condiciones experimentales en las que se realizó la difracción de rayos X en polvo son las siguientes: ánodo de Cu; longitud de onda 1: 1,54056; longitud de onda 2: 1,54439 (intensidad relativa: 0,500); intervalo nº1 acoplado: 3,000 a 40,000; tamaño de etapa: 0,040, tiempo de etapa: 1,00; anchura de suavizamiento: 0,300 y umbral: 1,0.

203

Los patrones de difracción de rayos X en polvo presentan picos de alta intensidad que son útiles para identificar una forma cristalina específica. Sin embargo, las intensidades relativas dependen de varios factores, incluyendo pero sin limitación el tamaño y la morfología del cristal. Como tales, los valores de intensidad relativa pueden variar de muestra a muestra. Los valores de difracción de rayos X en polvo son generalmente exactos hasta ± 0,2 grados 2-teta, debido a ligeras variaciones del instrumento y las condiciones de ensayo. Los patrones de difracción de rayos X en polvo o un conjunto de los picos de difracción para cada una de las formas cristalinas proporciona un ensayo cualitativo para la comparación frente a cristales no caracterizados. Los picos de difracción detectados con más de un 5% de intensidad relativa se proporcionan en las Tablas 2-7.

Tabla 2: Picos de difracción de rayos X en polvo de la forma A

Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)
5,1	5,7	19,5	6,4	25,3	7,8
8,8	28,4	20,2	21,9	26,3	17
10,1	32,5	20,8	14,3	26,8	7,9
13,3	38,5	22,0	37,6	28,2	14
15,1	9	22,6	9	33,3	5,3
17,5	65,5	23,2	23,7	38,6	7,8
18,2	100	24,2	5,3		

Tabla 3: Picos de difracción de rayos X en polvo de la forma B

Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)
6,0	26,4	16,6	11	25,0	12,4
7,4	94,5	17,8	100	26,1	44,5
11,0	36	18,6	4,9	27,0	13,4
13,8	31	19,3	5,1	27,3	9,4
14,2	6,7	20,9	32,2	28,1	18,2
14,8	9,8	21,1	26,2	28,7	6,6
15,3	31,1	21,6	10,6	29,7	9,1
15,7	14,8	22,1	24,6	31,2	5
16,1	12,1	23,1	91,8	32,4	8

Tabla 4: Picos de difracción de rayos X en polvo de la forma C

Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)
4,6	40,2	19,0	37,5	28,3	9,5
7,4	68,4	19,7	89	29,0	22,9
8,4	25,1	20,6	17,9	30,3	11,4
10,8	12	21,1	40,5	30,6	15,7
11,9	17,1	21,7	21,4	31,0	19
12,6	7,6	22,1	35	32,1	11,7
13,4	10,8	22,6	22,9	32,6	10,7
14,1	46,6	23,1	22,3	33,3	10,7
14,8	53,9	24,1	18,7	34,1	9,8
15,6	20,4	24,5	22,1	34,4	8,1
16,4	84,7	25,0	34,7	35,4	9
17,4	52,5	25,6	16,4	35,7	11,9

17,8	84,1	26,2	13,6	37,2	10,7
18,1	100	27,3	18,9	38,4	12,5
18,7	73,2	27,7	11,4	39,3	11

Tabla 5: Picos de difracción de rayos X en polvo de la forma D

Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)
6,0	80,6	16,8	100	24,4	11,3
7,3	6,9	17,4	13,7	25,0	10,7
8,1	7,1	17,8	28,1	25,4	10,1
8,6	6	18,2	92,8	25,7	9,7
10,0	6,9	18,8	70	26,3	17,4
10,3	12,5	19,4	17,2	27,0	12,8
10,7	16,9	20,0	48,5	27,5	8,8
12,1	8,1	20,8	26,8	29,7	10,4
12,5	20,8	21,1	16,2	30,3	10,4
13,2	7,8	21,8	30,5	32,1	12,5
13,5	8,7	22,0	22,3	35,4	8,6
15,1	7,5	22,9	16	36,9	8,3
15,9	13	23,7	12,2		

Tabla 6: Picos de difracción de rayos X en polvo de la forma E

Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)
5,9	16,5	19,4	46,8	28,0	37,6
7,6	5,4	20,1	20,5	28,7	11,3

9,2	33,2	20,6	99,5	29,2	12
12,0	25,7	21,2	82,2	29,8	6,9
13,9	24,2	21,9	30,7	30,9	18,3
14,3	17	22,3	27,4	32,3	6,3
15,2	100	22,8	27,9	33,6	8,4
16,0	32,2	23,4	14,4	33,9	5,8
16,6	90,1	24,3	46,9	35,6	5,5
17,3	38,6	24,9	12,3	37,3	10,1
17,7	10,3	25,4	40,4	37,6	8
18,0	9,4	26,0	14,4		
18,5	52,8	26,5	5,8		

Tabla 7: Picos de difracción de rayos X en polvo de la forma F

Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)
5,4	47,5	17,4	10,2	24,2	29,2
7,8	24,9	18,1	41,9	25,4	10,4
10,8	22,4	18,7	21,5	25,8	25
14,7	19,6	20,1	23,4	26,6	35,6
15,6	94,3	20,6	32,5	29,8	11,2
15,9	61,2	21,8	19,1	31,4	10,8
16,6	9,7	22,3	100		

Además, cada forma tiene picos de alta intensidad a dos teta:

Forma A: 10,1, 13,3, 17,5, 18,2 y 22,0

Forma B: 7,4, 11,0, 17,8, 23,1 y 26,1

Forma C: 16,4, 17,8, 18,1, 18,7 y 19,7

Forma D: 6,0, 16,8, 18,2, 18,8 y 20,0

Forma E: 15,2, 16,6, 18,5, 20,6 y 21,2

Forma F: 5,4, 15,6, 15,9, 18,1 y 22,3.

Los datos estructurales de cristal único proporcionan las dimensiones celulares y el grupo espacial de una forma cristalina. Estos parámetros se utilizan como base para simular un patrón en polvo ideal de esa forma cristalina. El cálculo puede realizarse utilizando el programa informático SHELXTL Plus, "Reference Manua for Siemens Analytical X-ray Instrument", capítulo 10, pág. 179-181, 1990. Comparando el patrón de difracción de rayos X en polvo calculado y el patrón difracción de rayos X en polvo representativo experimental se confirma si una muestra en polvo corresponde a una estructura de cristal único asignada. Este procedimiento se ha efectuado en la forma cristalina E, y una coincidencia entre los patrones de difracción de rayos X en polvo calculado y representativo experimental indica el acuerdo entre la muestra en polvo y la correspondiente estructura de cristal único (véase la **Fig. 19** y las Tablas 1, 6 y 8). La Tabla 8 proporciona los picos de difracción calculados de la forma E basados en los datos de cristal único.

Tabla 8: Picos de difracción de rayos X en polvo de la forma E a partir de datos de cristal único*

Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)	Ángulo 2-teta	I (% rel.)
6,0	15,6	20,1	31,9	*28,5*	*9,8*
7,6	2,7	20,6	68,9	28,7	19,4
9,2	22,2	21,3	100	29,2	16,2
12,0	17,3	22,0	22,9	29,9	7,3
14,0	14,9	22,3	28,2	31,0	21,7
14,4	36,9	22,8	38,9	31,3	6,6
14,8	*7,1*	*23,0*	*25,6*	31,9	2,9

15,3	58,6	23,5	21,5	*32,3*	*5,4*
16,0	75.5	24,4	32,6	32,9	8,2
16,6	62	25,1	16,8	33,6	9,7
17,4	84,9	25,4	32,6	34,0	8,2
17,8	21,3	26,0	10,9	37,3	11,2
18,1	9	*26,3*	*9*	37,6	6
18,5	32,5	26,5	7,1	38,1	2,8
19,2	*40,3*	28,0	27,9	38,9	4,6
19,4	50,1				

*El patrón de difracción de rayos X en polvo representa todos los picos con un % de intensidad superior a un 5%. Los picos en cursiva/subrayados estaban ausentes en el patrón experimental de la Tabla 6 debido a la baja intensidad o no resueltos con el pico adyacente con un error experimental de ± 0,2 grados 2-teta.

El análisis de calorimetría de barrido diferencial (DSC) se llevó a cabo en TA Instruments DSC2920 o Mettler DSC 821, calibrados con indio. Las muestras de DSC se prepararon pesando 2-4 mg de material en una cubeta de aluminio con un orificio. La muestra se calentó en atmósfera de nitrógeno, a una velocidad de 5°C por minuto desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 300°C. La temperatura de inicio de la endotermia de fusión se reseñó como la temperatura de fusión. Se muestran los termogramas de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para las formas A-F, respectivamente, en las **Fig. 8, 10, 12, 14, 16 y 18**. La temperatura de inicio de la endotermia de fusión depende de la velocidad de calentamiento, de la pureza de la muestra, del tamaño del cristal y de la muestra, entre otros factores. Típicamente, los resultados de DSC son exactos hasta aproximadamente ± 2°C, preferiblemente

hasta ± 1,5°C. Los termogramas pueden interpretarse de la siguiente manera:

Con referencia a la **Fig. 8**, la forma A exhibe una endotermia importante con una temperatura de inicio de aproximadamente 139°C.

Con referencia a la **Fig. 10**, la forma B exhibe una endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 160°C.

Con referencia a la **Fig. 12**, la forma C exhibe una endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 154°C.

Con referencia a la **Fig. 14**, la forma D exhibe una endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 156°C.

Con referencia a la **Fig. 16**, la forma E exhibe una endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 163°C.

Con referencia a la **Fig. 18**, la forma F exhibe una endotermia con una temperatura de inicio de aproximadamente 188°C.

La resonancia magnética nuclear en estado sólido de ^{13}C (RMN-es) proporciona espectros de desplazamiento químico de ^{13}C únicos para cada forma cristalina. Las formas A, B y E se han analizado por RMN-es, y se describen respectivamente en las **Fig. 20, 21 y 22**. Las condiciones experimentales en las que realizó la RMN-es fueron las siguientes: se recogieron en un espectrómetro 11,76 T (Bruker Biospin, Inc., Billerica, MA) correspondiente a una frecuencia de ^{13}C de 125 MHz y se obtuvieron utilizando una sonda de rotación en ángulo mágico de polarización cruzada (CPMAS) que funciona a temperatura y presión ambiental. Se emplearon sondas Bruker BL de 4 mm, acomodando 75 mg de muestra con una velocidad máxima de 15 kHz. Los datos se procesaron con una función ampliadora de línea exponencial de 5,0 Hz. Se utilizó un desacoplamiento de protón de 100 kHz. Se promediaron suficiente número de obtenciones de datos para obtener

210

relaciones de señal a ruido adecuadas para todos los picos. Típicamente, se obtuvieron 1500 barridos con un retardo de reciclado de 4,5 s, correspondiente a aproximadamente 2 horas de tiempo total de adquisición. El ángulo mágico se ajustó utilizando KBr en polvo según las prácticas estándares de las empresas de RMN. Los espectros se refirieron respecto a la resonancia campo arriba del adamantano (ADMNT) a 29,5 ppm. La ventana espectral incluía como mínimo la región de espectro de 220 a –10 ppm. Los desplazamentos químicos de ^{13}C entre aproximadamente 0 y 50 ppm y aproximadamente 110 a 180 ppm pueden ser útiles para identificar la forma cristalina. Los datos de desplazamiento químico dependen de las condiciones de ensayo (concretamente de la velocidad de giro y del soporte de la muestra), del material de referencia, y de los parámetros de procesamiento de datos, entre otros factores. Típicamente, los resultados de RMN-es son exactos hasta aproximadamente ± 0,2 ppm.

Los desplazamientos químicos de ^{13}C de las formas A, B y E se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Desplazamientos químicos de RMN-ee de ^{13}C para las formas A, B y E

A	B	C
183,1*	177,9	181,2
182,5	165,7	164,7
166,2	163,4	163,8
165,2	161,4	162,6
163,2	143,9	144,5
161,3	141,7	142,6
147,1	139,3	141,6
145,3	132,9	141,0
143,8*	130,9	134,0

211

143,3	128,9	132,1
141,7	124,8	131,7
140,3	115,9	131,1
139,5	113,2	129,6
133,4	70,5	126,6
131,6	66,9	116,7
130,7	57,6**	114,3
129,2	52,9	70,8
125,9	50,2	64,4
118,7	44,1	53,5
112,6	40,9	40,8
71,8	38,3	37,3
70,8	34,8	35,5
58,5	31,4	30,4
57,7	28,4**	27,6
44,4	26,4	26,0
41,0		
39,0		
38,4		
32,6		
30,4		
28,5		
26,4		

* hombros del pico principal

** picos de baja intensidad

Las formas cristalinas A-F pueden prepararse utilizando cualquier procedimiento adecuado. La forma A es un semihidrato, y como tal tiene aproximadamente un 1,5% en peso de agua. Las formas B, C, D, E y F son

todas sustancialmente anhidras. La cristalización de la base libre con un sistema de disolvente se lleva a cabo para cada forma a una temperatura de aproximadamente 20ºC a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de aproximadamente 40ºC a aproximadamente 60ºC. Típicamente, la forma B se cristaliza a partir de un sólido amorfo, y las formas A, C, D, E y F se cristalizan a partir de la forma B.

La forma B puede formarse cristalizando la base libre de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico en un disolvente tal como cloruro de metileno, metanol o mezclas de los mismos. Un disolvente, tal como metanol, se retira sustancialmente por destilación y el producto se cristaliza a partir de esto. Preferiblemente, la cristalización ocurre a aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 45ºC. El producto cristalizado puede recogerse utilizando cualquier procedimiento adecuado, incluyendo filtración y centrifugación. El producto cristalizado se seca después, preferiblemente a vacío a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 45ºC.

La forma A puede formarse recristalizando la forma B en isopropiléter, tolueno, tetrahidrofurano, etanol, acetona, metanol, agua o mezclas de los mismos a aproximadamente temperatura ambiente. Adicionalmente, pueden utilizarse hexano, isopropiléter, tolueno, tetrahidrofurano, isopropanol, metiletilcetona, metanol, etanol, acetona, agua o mezclas de los mismos a temperaturas superiores a la temperatura ambiente, preferiblemente a aproximadamente 45ºC.

La forma C puede formarse recristalizando la forma B en acetonitrilo a aproximadamente temperatura ambiente y en mezclas de tetrahidrofurano y

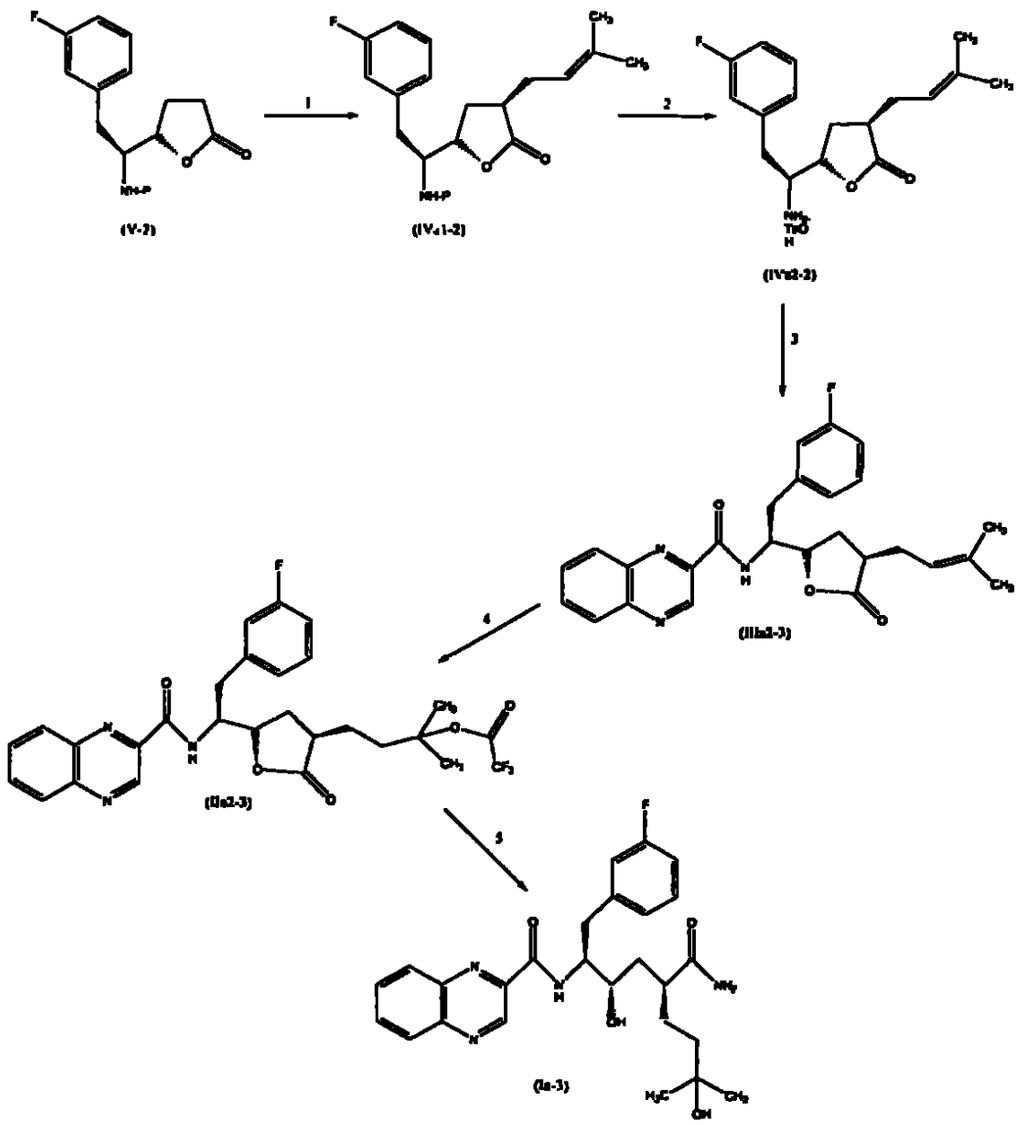
213

metiletil-*terc*-butiléter a temperatura superior a la ambiente, preferiblemente a aproximadamente 45°C. La forma D puede formarse recristalizando la forma B en acetonitrilo a temperatura superior a la ambiente, preferiblemente a aproximadamente 45°C. Las formas E y F pueden formarse recristalizando la forma B en acetato de etilo a temperatura superior a la ambiente, preferiblemente a aproximadamente 45°C. En este proceso, el acetato de etilo se añade para formar B y la mezcla se calienta a reflujo. Pueden añadirse opcionalmente hexanos para facilitar la granulación y separación. Como alternativa, puede utilizarse cloruro de metileno para cristalizar la base libre de [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico directamente a la forma E. En dicho proceso, la base libre puede cristalizarse en cloruro de metileno en combinación con otro disolvente, tal como hexanos, en cualquier relación apropiada, preferiblemente cloruro de metileno (5 vol)/hexanos (2 vol). Dicha cristalizacion ocurre a aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 45°C. El producto cristalizado puede recristalizarse disolviendo en cloruro de metileno y metanol, seguido de destilación azeotrópica. Opcionalmente, puede utilizarse otro disolvente antes de recoger el producto cristalino, tal como hexanos.

La [4-carbamoil-1-(3-fuorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil)amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico (Ia-3) se prepara como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos en tramitación junto con la presente número de serie 09/380.269, presentada el 5 de febrero de 1998 y la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 09/403.218, presentada el 18 de enero de 1999. La [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico (Ia-3) puede prepararse adicionalmente según los esquemas 1 ó 2.

214

Esquema 1



La [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico (Ia-3) se forma abriendo el grupo lactona e hidrolizando el grupo trifluoroacetato del éster 3-(5-{2-(3-fluorofenil)-1-[(quinoxalin-2-carbonil)amino]etil}-2-oxotetrahidrofuran-3-il)-1,1-dimetilpropílico

del ácido trifluoroacético, (IIa2-3), como se muestra en la etapa 5 del esquema 1. Esto puede conseguirse haciendo reaccionar el compuesto IIa2-3 con amoniaco anhidro en un disolvente orgánico o en forma de una solución acuosa de hidróxido de amonio añadida a un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 35°C, preferiblemente a aproximadamente 30°C. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol, etanol o butanoles; éteres tales como tetrahidrofurano, glima o dioxano; o una mezcla de los mismos, incluyendo mezclas acuosas. Preferiblemente, el disolvente es metanol. En una realización, el compuesto IIa2-3 se disuelve en metanol que se ha saturado con amoniaco gaseoso. En otra realización, el compuesto IIa2-3 en metanol se trata con hidróxido de amonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

El compuesto IIa2-3 se prepara en la etapa 4 del esquema 1 hidrogenando el grupo alquileno de {2-(3-fluorofenil)-1-[4-(3-metilbut-2-enil)-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, (IIIa2-3). Esta hidrogenación puede ocurrir mediante cualquier procedimiento adecuado. En una realización, el compuesto IIIa2-3 se hace reaccionar con ácido trifluoroacético en solución de cloruro de metileno a temperatura ambiente para formar el compuesto IIa-3. La hidrogenación puede llevar varias horas para completarse a temperatura ambiente. Puede añadirse una cantidad catalítica de ácido sulfúrico a la solución de reacción para aumentar la velocidad de reacción.

El compuesto IIIa2-3 se forma acoplando la sal tosilato de 5-[1-amino-2-(3-fluorofenil)etil]-3-(3-metilbut-2-enil)dihidrofuran-2-ona, (IVa2-2), y ácido quinoxalin-2-carboxílico o cloruro de quinoxalin-2-carbonilo como se muestra en la etapa 3 del esquema 1. Esta reacción de acoplamiento se realiza

generalmente a temperaturas de aproximadamente -30°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. La reacción de acoplamiento puede ocurrir con un reactivo de acoplamiento que activa la funcionalidad ácida. Los reactivos de acoplamiento ilustrativos incluyen diciclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (DCC/HBT), *N*-3-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida (EDC/HBT), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonildiimidazol (CDI)/dimetilaminopiridina (DMAP) y cianuro de dietilfosforilo. El acoplamiento se realiza en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o *N,N*-dimetilformamida. Es un disolvente preferido el cloruro de metileno. En una realización, el ácido quinoxálico se combina con cloruro de metileno, cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida para formar un complejo cloruro de ácido. El compuesto IVa2-2 se añade al complejo ácido seguido de trietilamina a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C para formar el compuesto IIIa2-3.

El compuesto IVa2-2 se forma en la etapa 2 del esquema 1 desprotegiendo la (2-(3-fluorofenil)-1-[4-(3-metilbut-2-enil)-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil)-*terc*-butoxicarbonilamina protegida, (IVa1-2). Puede efectuarse cualquier reacción de desprotección ácida adecuada. En un ejemplo, se introduce un exceso de ácido *p*-toluenosulfónico hidratado en acetato de etilo en el compuesto IVa1-2 a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, alcoholes, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos. La reacción puede proceder a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Típicamente, la reacción se completa sustancialmente en dos a doce horas. El compuesto resultante IVa2-2 puede cristalizarse y separarse de la mezcla de reacción, y puede purificarse adicionalmente para eliminar

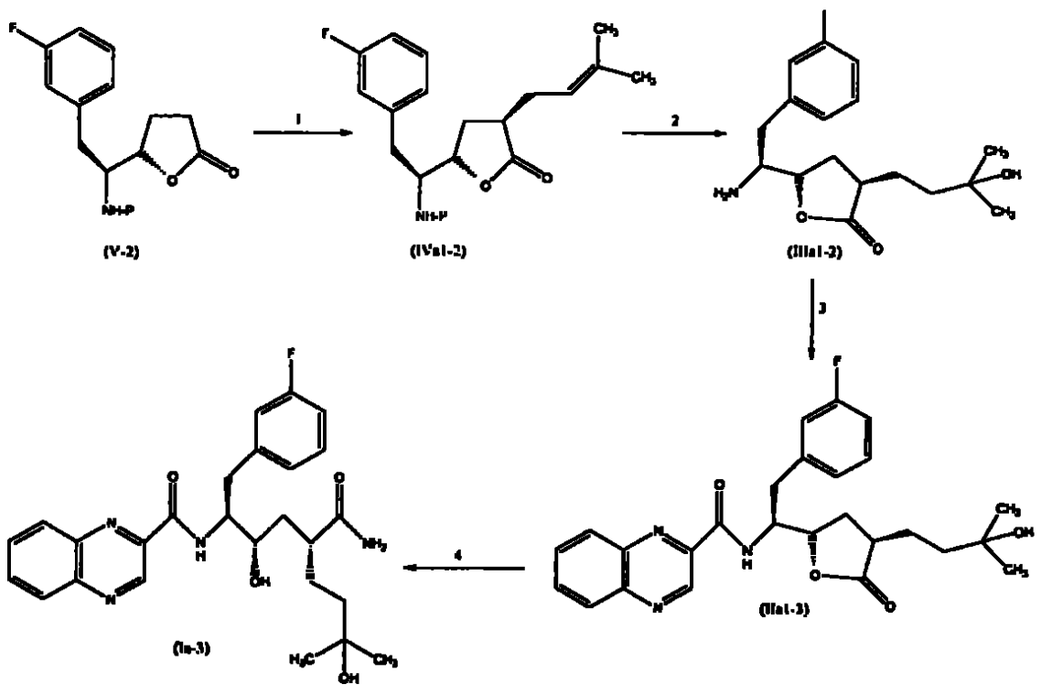
impurezas mediante recristalización con acetato de etilo caliente.

El compuesto IVa1-2 se prepara haciendo reaccionar 4-halo-2-metil-2-buteno; en el que halo puede ser yodo, bromo o cloro; con [2-(3-fluorofenil)-1-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)etil]amina protegida, (V-2), en presencia de una base adecuada, como se muestra en la etapa 1 del esquema 1. Las bases ilustrativas incluyen dialquilamiduros de litio tales como *N*-isopropil-*N*-ciclohexilamiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, diisopropilamiduro de litio e hidruro de potasio. Los disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos polares tales como éteres (tales como tetrahidrofurano, glima o dioxano), benceno o tolueno, preferiblemente tetrahidrofurano. La reacción anteriormente citada se realiza a una temperatura de aproximadamente –78°C a aproximadamente 0°C, preferiblemente aproximadamente a –78°C. En una realización, la alquilación de la lactona (V-2) se consigue haciendo reaccionar la lactona (V-2) con bis(trimetilsilil)amiduro de litio y bromuro de dimetilalilo en tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente –78°C a aproximadamente –50°C. Los tiempos de reacción están en el intervalo de varias horas o, si está presente un aditivo tal como dimetilimidazolidinona, la reacción puede completarse en minutos.

El esquema 2 describe una secuencia de reacción alternativa para producir [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico (Ia-3).

Esquema 2

218



En el esquema 2, se forma [4-carbamoil-1-(3-fluorobencil)-2,7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, (Ia-3), abriendo el grupo lactona de la {2-(3-fluorofenil)-1-[4-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico, (IIa1-3). Esto puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto IIa1-3 con amoniaco anhidro en un disolvente orgánico o en una solución acuosa de hidróxido de amonio añadida a un disolvente polar a una temperatura de aproximadamente –10°C a aproximadamente 35°C, preferiblemente a aproximadamente 30°C. Los disolventes adecuados incluyen alcoholes tales como metanol, etanol o butanoles; éteres tales como tetrahidrofurano, glima o dioxano, agua y mezclas de dichos disolventes. Preferiblemente, el disolvente es metanol. En una realización, el compuesto IIa-13 se disuelve en metanol que se ha saturado con amoniaco gaseoso. En otra realización, el compuesto IIa1-3 en metanol se trata con hidróxido de amonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

El compuesto IIa1-3 se prepara en la etapa 3 del esquema 2 acoplando

219

5-[1-amino-2-(3-fluorofenil)etil]-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)dihidrofuran-2-ona, (IIIa1-2), y ácido quinoxalin-2-carboxílico o cloruro de quinoxalin-2-carbonilo. La reacción de acoplamiento se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente –30°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C. La reacción de acoplamiento puede ocurrir con un reactivo de acoplamiento que active la funcionalidad ácida. Los reactivos de acoplamiento ilustrativos incluyen diciclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (DCC/HBT), *N*-3-dimetilaminopropil-*N'*-etilcarbodiimida (EDC/HBT), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), carbonidiimidazol (CDI) y cianuro de dietilfosforilo. El acoplamiento se realiza en un disolvente inerte, preferiblemente un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo o *N,N*-dimetilformamida. Es un disolvente preferido el tetrahidrofurano. En una realización, el ácido quinoxálico se combina con CDI en tetrahidrofurano anhidro y se calienta para proporcionar el acilimidazol. El compuesto IIIa1-2 se añade al acilimidazol a temperatura ambiente para formar el compuesto IIa1-3.

El compuesto IIIa1-2 se forma hidrogenando el doble enlace alquileno y desprotegiendo la {2-(3-fluorofenil)-1-[4-(3-metilbut-2-enil)-5-oxotetrahidrofuran-2-il]etil}-*terc*-butoxicarbonilamina protegida, (IVa1-2). Típicamente, esta etapa se efectúa haciendo reaccionar ácido fosfórico con el compuesto IVa1-2. Preferiblemente, esta reacción ocurre en cualquier disolvente adecuado, tal como disolventes no alcohólicos. Dos disolventes preferidos incluyen tetrahidrofurano y diclorometano. La reacción puede tener lugar a cualquier temperatura adecuada, preferiblemente de aproximadamente –25°C a aproximadamente 120°C, más preferiblemente de aproximaamente 15°C a aproximadamente 40°C. El tiempo de reacción depende de la temperatura y del

220

tamaño del lote, y la cantidad de los demás factores, pero típicamente el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 14 horas.

La preparación del compuesto IVa1-2 descrita en la etapa 1 del esquema 2 es la misma reacción química que utiliza el compuesto V-2, como se describe en la etapa 1 del esquema 1.

A menos que se indique otra cosa, la presión de cada una de las reacciones anteriores no es crítica. Generalmente, las reacciones se realizarán a una presión de aproximadamente una a aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a presión ambiental (aproximadamente una atmósfera).

POLÍMEROS POTENCIADORES DE LA CONCENTRACIÓN

La composición incluye también un polímero potenciador de la concentración. Por "potenciador de la concentración" se quiere indicar un polímero de un tipo y presente en una cantidad suficiente como para que la composición proporcione, como mínimo, un AUC, una concentración máxima de fármaco o una biodisponibilidad relativa mejorada respecto a un control constituido por una cantidad equivalente de fármaco cristalino pero sin polímero potenciador de la concentración. Los polímeros potenciadores de la concentración deben ser farmacéuticamente aceptables, y deben tener al menos cierta solubilidad en solución acuosa a pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo 1-8). Puede ser adecuado casi cualquier polímero neutro o ionizable que tenga una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml durante al menos una porción del intervalo de pH de 1-8.

Se prefiere que el polímero potenciador de la concentración sea de naturaleza "anfífila", lo que significa que el polímero tiene porciones hidrófobas e hidrófilas. Los polímeros anfífilos son preferidos porque se cree que dichos

polímeros tienden a tener interacciones relativamente fuertes con el fármaco y pueden potenciar la formación de diversos tipos de ensamblajes polímero/fármaco en solución.

Una clase particularmente preferida de polímeros anfífilos son aquellos que son ionizables, constituyendo las porciones ionizables de dichos polímeros, cuando se ionizan, al menos una porción de las porciones hidrófilas del polímero. Por ejemplo, aún sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, dichos ensamblajes polímero/fármaco pueden comprender agrupaciones de fármaco hidrófobas rodeadas por el polímero potenciador de la concentración, con las regiones hidrófobas poliméricas vueltas hacia dentro hacia el fármaco y las regiones hidrófilas del polímero vueltas hacia fuera hacia el entorno acuoso. Como alternativa, los polímeros pueden formar estructuras coloidales con fármaco adsorbido en la superficie de los coloides poliméricos, particularmente las porciones hidrófobas de la superficie. Como alternativa, dependiendo de la naturaleza química específica del fármaco, los grupos funcionales ionizados del polímero pueden asociarse, por ejemplo, mediante apareamiento de iones o enlaces de hidrógeno, con grupos iónicos o polares del fármaco. En el caso de polímeros ionizables, las regiones hidrófilas del polímero incluirían los grupos funcionales ionizados. Además, la repulsión de las cargas similares de los grupos ionizados de dichos polímeros (cuando el polímero es ionizable) puede servir para limitar el tamaño de los ensamblajes polímero/fármaco o coloides a la escala de nanómetro o submicroscópica. Dichos ensamblajes fármaco/polímero potenciador de la concentración en solución pueden parecerse mucho a estructuras de tipo micelar poliméricas cargadas o coloides. En cualquier caso, independientemente del mecanismo de acción, los inventores han observado que dichos polímeros anfífilos,

particularmente polímeros celulósicos ionizables tales como los enumerados a continuación, se ha mostrado que interaccionan con el fármaco de modo que mantienen una mayor concentración de fármaco en un entorno acuoso de uso.

Una clase de polímero potenciador de la concentración comprende polímeros no celulósicos no ionizables (neutros). Los polímeros ilustrativos incluyen: polímeros vinílicos y copolímeros que tienen al menos un sustituyente seleccionado del grupo constituido por hidroxilo, alquilaciloxi y amida cíclica; poli(alcoholes vinílicos) que tienen al menos una porción de sus unidades repetidas en forma no hidrolizada (acetato de vinilo); copolímeros de poli(alcohol vinílico) y poli(acetato de vinilo); poli(vinilpirrolidona); copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, también conocidos como poloxámeros; y copolímeros de polietileno y poli(alcohol vinílico).

Una clase preferida de polímeros no celulósicos neutros comprende copolímeros vinílicos de al menos una unidad repetida hidrófila que contiene hidroxilo y al menos una unidad repetida hidrófoba que contiene alquilo o arilo. Dichos copolímeros vinílicos neutros se denominan "copolímeros vinílicos anfífilos con función hidroxilo". Los copolímeros vinílicos anfífilos con función hidroxilo se cree que proporcionan grandes potenciaciones de la concentración debido a la anfifilidad de esos copolímeros, que proporciona tanto suficientes grupos hidrófobos para interactuar con los fármacos hidrófobos de baja solubilidad, como también suficientes grupos hidrófilos para tener una suficiente solubilidad acuosa para una buena disolución. La estructura copolimérica de los copolímeros vinílicos anfífilos con función hidroxilo permite también ajustar su hidrofilicidad e hidrofobicidad para maximizar su actuación con un fármaco específico de baja solubilidad.

Los copolímeros preferidos tienen la estructura general:

$$\begin{array}{c} H\text{-}(CH_2\text{-}\underset{\displaystyle A}{\underset{|}{CH}})_n\text{ - }(CH_2\text{-}\underset{\displaystyle B}{\underset{|}{CH}})_m\text{ - }H \end{array}$$

en la que A y B representan sustituyentes "hidrófilos que contienen hidroxilo" y "hidrófobos", respectivamente, y n y m representan el número medio de unidades repetidas vinílicas hidrófilas y el número medio de unidades repetidas vinílicas hidrófobas respectivamente por molécula de polímero. Los copolímeros pueden ser copolímeros de bloque, copolímeros aleatorios o pueden tener estructuras en cualquier punto entre estos dos extremos. La suma de n y m es generalmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 20.000, y por lo tanto los polímeros tienen pesos moleculares de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 1.000.000 dalton.

Las unidades repetidas hidrófilas que contienen hidroxilo, "A", pueden ser simplemente hidroxilo (-OH) o pueden ser cualquier cadena corta alquilo de 1 a 6 átomos de carbono con uno o más hidroxilos unidos a la misma. El alquilo sustituido con hidroxilo puede estar unido a la cadena principal vinílica a través de carbono-carbono u otros enlaces. Por tanto, las estructuras "A" ilustrativas incluyen, además del hidroxilo mismo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetoxi, hidroxietoxi e hidroxipropoxi.

El sustituyente hidrófobo, "B", puede ser simplemente: hidrógeno (-H), en cuyo caso la unidad repetida hidrófoba es etileno; un sustituyente alquilo o arilo con hasta 12 átomos de carbono unido a través de un enlace carbono-carbono, tal como metilo, etilo o fenilo; un sustituyente alquilo o arilo con hasta 12 átomos de carbono unido a través de un enlace éter tal como metoxi, etoxi o fenoxi; un sustituyente alquilo o arilo con hasta 12 átomos de carbono unido a través de un enlace éster, tal como acetato, propionato, butirato o benzoato. Los copolímeros vinílicos anfífilos con función hidroxilo de la presente invención

pueden sintetizarse mediante cualquier procedimiento convencional utilizado para preparar copolímeros vinílicos sustituidos. Algunos copolímeros vinílicos sustituidos tales como poli(alcohol vinílico)/poli(acetato de vinilo) son bien conocidos y están comercialmente disponibles.

Una subclase particularmente conveniente de copolímeros vinílicos anfífilos con función hidroxilo son aquellos en los que el sustituyente hidrófobo "B" comprendel sustituyente hidrófilo "A" al que se ha unido un grupo alquilato o arilato a través de un enlace éster a uno o más de los hidroxilos de A. Dichos copolímeros pueden sintetizarse formando en primer lugar el homopolímero de la unidad repetida vinílica hidrófoba que tiene el sustituyente B, seguido de la hidrólisis de una porción de los grupos éster para convertir una porción de las unidades repetidas hidrófobas en unidades repetidas hidrófilas que contienen hidroxilo que tienen el sustituyente A. Por ejemplo, la hidrólisis parcial del homopolímero poli(vinilbutirato) proporciona el copolímero alcohol vinílico/butirato de vinilo para el que A es hidroxi (-OH) y B es butirato (-OOC-CH_2-CH_2-CH_3).

Para todos los tipos de copolímeros, el valor de n debe ser suficientemente alto respecto al valor de m como para que el copolímero resultante sea al menos parcialmente soluble en agua. Aunque el valor de la relación n/m varía dependiendo de la identidad de A y B, es generalmente de aproximadamente 1 y más habitualmente de aproximadamente 2 o más. La relación n/m puede ser tan alta como 200. Cuando el copolímero se forma mediante hidrólisis del homopolímero hidrófobo, los valores relativos de n y m se reseñan típicamente en "porcentaje de hidrólisis", que es la fracción (expresada como porcentaje) de las unidades repetidas totales del copolímero que están en forma hidrolizada o hidroxilo. El porcentaje de hidrólisis, H, se da

285

como

$$H = 100 \times \frac{(n)}{n+m}$$

Por tanto, el copolímero de butirato de vinilo/alcohol vinílico (formado mediante la hidrólisis de una porción de los grupos butirato) que tiene un porcentaje de hidrólisis de un 75% tiene una relación n/m de 3.

Una familia particularmente preferida de copolímeros vinílicos anfífilos con función hidroxilo son aquellos en los que A es hidroxilo y B es acetato. Dichos copolímeros se denominan copolímeros de acetato de vinilo/alcohol vinílico. Algunas calidades comerciales se designan a veces también simplemente como poli(alcohol vinílico). Sin embargo, el verdadero homopolímero, el poli(alcohol vinílico) no es anfífilo y es casi enteramente insoluble en agua. Los copolímeros preferidos de acetato de vinilo/alcohol vinílico son aquellos en que H está entre aproximadamente un 67% y un 99,5%, o n/m tiene un valor entre aproximadamente 2 y 200. El peso molecular medio preferido está entre aproximadamente 2.500 y 1.000.000 dalton, y más preferiblemente entre aproximadamente 3.000 y 100.000 dalton.

Otra clase de polímeros adecuados para uso con la presente invención comprende polímeros no celulósicos ionizables. Los polímeros ilustrativos incluyen: polímeros vinílicos funcionalizados con ácido carboxílico, tales como polimetacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico y poliacrilatos funcionalizados con ácido carboxílico, tal como EUDRAGITS, fabricado por Rohm Tech. Inc. de Malden, Massachussets; poliacrilatos y polimetacrilatos funcionalizados con amina; proteínas tales como gelatina y albúmina; y almidones funcionalizados con ácido carboxílico tales como glicolato de almidón. Los polímeros no celulósicos que son anfífilos son copolímeros de un monómero relativamente hidrófilo y otro relativamente hidrófobo. Los ejemplos

incluyen polímeros de acrilato y metacrilato. Las calidades comerciales ilustrativas de dichos copolímeros incluyen EUDRAGITS, que son copolímeros de metacrilatos y acrilatos.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros celulósicos ionizables y neutros (o no ionizables) con al menos un sustituyente unido a través de éster y/o éter en los que el polímero tiene un grado de sustitución de al menos 0,05 para cada sustituyente. Debe observarse que en la nomenclatura de polímeros utilizada en la presente memoria, los sustituyentes unidos a través de éter se indican antes de la "celulosa" como el resto unido al grupo éter; por ejemplo "ácido etilbenzoico celulosa" tiene sustituyentes ácido etoxibenzoico. Análogamente, los sustituyentes unidos a través de éster se indican después de la "celulosa" como el carboxilato; por ejemplo "celulosa ftalato" tiene un ácido carboxílico de cada resto ftalato unido a través de éster y el otro ácido carboxílico sin reaccionar.

Debe observarse también que un nombre de polímero tal como "celulosa acetato ftalato" (CAP) designa cualquiera de una familia de polímeros celulósicos que tienen grupos acetato y ftalato unidos a través de enlaces éster a una fracción significativa de los grupos hidroxilo del polímero celulósico. Generalmente, el grado de sustitución de cada grupo sustituyente puede estar en el intervalo de 0,05 a 2,9, a condición de que se satisfagan otros criterios del polímero. "Grado de sustitución" designa el número medio de los tres hidroxilos por unidad repetida de sacárido en la cadena de celulosa que se han sustituido. Por ejemplo, si todos los hidroxilos de la cadena de celulosa se han sustituido con ftalato, el grado de sustitución ftalato es 3. Se incluye también en cada tipo de familia polimérica los polímeros celulósicos que tienen sustituyentes adicionales añadidos en cantidades relativamente pequeñas que no alteran

sustancialmente la actuación del polímero.

Los compuestos celulósicos anfífilos comprenden polímeros en los que el polímero celulósico original se ha sustituido en cualquiera o todos de los 3 grupos hidroxilo presentes en cada unidad repetida de sacárido con al menos un sustituyente relativamente hidrófobo. Los sustituyentes hidrófobos pueden ser esencialmente cualquier sustituyente que, si se sustituye en un nivel o grado de sustitución suficientemente alto, puede volver el polímero celulósico esencialmente insoluble en agua. Los ejemplos de sustituyentes hidrófobos incluyen grupos alquilo unidos a través de éter tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; o grupos alquilo unidos a través de éster, tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo unidos a través de éter y/o éster tales como fenilo, benzoato o fenilato. Las regiones hidrófilas del polímero pueden ser aquellas porciones que son relativamente no sustituidas, puesto que los hidroxilos no sustituidos son en sí mismos relativamente hidrófilos, o aquellas regiones que están sustituidas con sustituyentes hidrófilos. Los sustituyentes hidrófilos incluyen grupos no ionizables unidos a través de éter o éster tales como los sustituyentes hidroxialquilo hidroxietilo o hidroxipropilo y los grupos alquiléter tales como etoxietoxi o metoxietoxi. Los sustituyentes hidrófilos particularmente preferidos son aquellos que son grupos ionizables unidos a través de éter o éster tales como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenoxi sustituidos, aminas, fosfatos o sulfonatos.

Una clase de polímeros celulósicos comprende polímeros neutros, lo que significa que los polímeros son sustancialmente no ionizables en solución acuosa. Dichos polímeros contienen sustituyentes no ionizables, que pueden estar unidos a través de éter o a través de éster. Los sustituyentes no ionizables unidos a través de éter ilustrativos incluyen: grupos alquilo, tales

como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; grupos hidroxialquilo tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc., y grupos arilo tales como fenilo. Los sustituyentes no ionizables unidos a través de éster ilustrativos incluyen: grupos alquuilo, tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo tales como fenilato. Sin embargo, cuando se incluyen grupos arilo, el polímero puede necesitar incluir una cantidad suficiente de un sustituyente hidrófilo de modo que el polímero tenga al menos cierta solubilidad en agua a cualquier pH fisiológicamente relevante de 1 a 8.

Los polímeros celulósicos no ionizables (neutros) ilustrativos que pueden utilizarse como polímero incluyen: hidroxipropilmetilcelulosa acetato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa acetato e hidroxietilcelulosa acetato.

Un conjunto preferido de polímeros celulósicos neutros son aquellos que son anfífilos. Los polímeros ilustrativos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa acetato, en los que las unidades repetidas celulósicas que tienen números relativamente altos de sustituyentes metilo o acetato respecto a los sustituyentes hidroxilo o hidroxipropilo no sustituidos constituyen regiones hidrófobas respecto a otras unidades repetidas en el polímero.

Una clase preferida de polímeros celulósicos comprende polímeros que son al menos parcialmente ionizables a pH fisiológicamente relevante e incluyen al menos un sustituyente ionizable, que puede estar unido a través de éter o a través de éster. Los sustituyentes ionizables unidos a través de éter ilustrativos incluyen: ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácidos alcoxibenzoicos tales como ácido etoxibenzoico o ácido propoxibenzoico, los diversos isómeros de ácido alcoxiftálico tales como ácido etoxiftálico y ácido etoxiisoftálico, los diversos

isómeros de ácido alcoxinicotínico tales como ácido etoxinicotínico, y los diversos isómeros de ácido picolínico tales como ácido etoxipicolínico, etc.; ácidos tiocarboxílicos tales como ácido tioacético; grupos fenoxi sustituidos tales como hidroxifenoxi; aminas tales como aminoetoxi, dietilaminoetoxi, trimetilaminoetoxi, etc.; fosfatos tales como fosfatoetoxi y sulfonatos tales como sulfonatoetoxi. Los sustituyentes ionizables unidos a través de éster ilustrativos incluyen: ácidos carboxílicos tales como succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato y los diversos isómeros de ácido piridindicarboxílico, etc.; ácidos tiocarboxílicos tales como tiosuccinato; grupos fenoxi sustituidos tales como ácido aminosalicílico; aminas tales como aminoácidos naturales o sintéticos, tales como alanina o fenilalanina; fosfatos tales como fosfato de acetilo; y sulfonatos tales como sulfonato de acetilo. Para que los polímeros sustituidos con aromáticos tengan también la solubilidad acuosa necesaria, es también deseable que estén unidos suficientes grupos hidrófilos tales como grupos funcionales hidroxipropilo o ácido carboxílico al polímero para volver al polímero soluble en agua al menos a valores de pH en los que algún grupo ionizable esté ionizado. En algunos casos, el sustituyente aromático mismo puede ser ionizable, tales como los sustituyentes ftalato o trimelitato.

Los polímeros celulósicos ilustrativos que están al menos parcialmente ionizados a pH fisiológicamente relevantes incluyen: hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa succinato, hidroxipropilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa succinato, hidroxietilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxietilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa acetato ftalato, carboxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, celulosa acetato ftalato, metilcelulosa acetato ftalato, etilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa

acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa succinato ftalato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropilcelulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimelitato, metilcelulosa acetato trimelitato, etilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato succinato, celulosa propionato trimelitato, celulosa butirato trimelitato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridindicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, hidroxipropil ácido salicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, hidroxipropil ácido etilbenzoico celulosa acetato, etil ácido ftálico celulosa acetato, etil ácido nicotínico celulosa acetato y etil ácido picolínico celulosa acetato.

Los polímeros celulósicos ilustrativos que satisfacen la definición de anfífilo, que tienen regiones hidrófilas e hidrófobas, incluyen polímeros tales como celulosa acetato ftalato y celulosa acetato trimelitato en los que las unidades repetidas celulósicas que tienen uno o más sustituyentes acetato son hidrófobas respecto a las que no tienen sustituyentes acetato o tienen uno o más sustituyentes ftalato o trimelitato ionizados.

Un subconjuneto particularmente deseable de polímeros ionizables celulósicos son aquellos que poseen tanto un sustituyente aromático ácido carboxílico funcional como un sustituyente alquilato, y son por tanto anfífilos. Los polímeros ilustrativos incluyen celulosa acetato ftalato, metilcelulosa acetato ftalato, etilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato succinato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropilcelulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimelitato, metilcelulosa

231

acetato trimelitato, etilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato succinato, celulosa propionato trimelitato, celulosa butirato trimelitato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridindicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, hidroxipropil ácido salicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, hidroxipropil ácido etilbenzoico celulosa acetato, etil ácido ftálico celulosa acetato, etil ácido nicotínico celulosa acetato y etil ácido picolínico celulosa acetato.

Otro subconjunto particularmente deseable de polímeros ionizables celulósicos son aquellos que poseen un sustituyente carboxilato no aromático. Los polímeros ilustrativos incluyen hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa succinato, hidroxipropilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa succinato e hidroxietilcelulosa acetato succinato. De estos polímeros celulósicos que están al menos parcialmente ionizados a pH fisiológicamente relevantes, los inventores han encontrado que los siguientes son los más preferidos: hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato y carboximetiletilcelulosa. El más preferido es el hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato.

Otra clase preferida de polímeros está constituida por polímeros ácidos neutralizados. Por "polímero ácido neutralizado" se quiere indicar cualquier polímero ácido para el que una fracción significativa de los "restos ácidos" o "sustituyentes ácidos" se ha "neutralizado", es decir, existe en su forma desprotonada. Por "polímeros celulósicos ácidos neutralizados" se quiere indicar cualquier "polímero ácido" celulósico para el que una fracción significativa de los "restos ácidos" o "sustituyentes ácidos" se ha "neutralizado".

Por "polímero ácido" se quiere indicar cualquier polímero que posee un número significativo de restos ácidos. En general, un número significativo de restos ácidos sería mayor o igual a aproximadamente 0,1 miliequivalentes de restos ácidos por gramo de polímero.

"Restos ácidos" incluye cualquier grupo funcional que sea suficientemente ácido para que, en contacto o disuelto con agua, pueda donar al menos parcialmente un catión hidrógeno al agua, y aumentar así la concentración de iones hidrógeno. Esta definición incluye cualquier grupo funcional o "sustituyente", como se denomina cuando el grupo funcional está unido covalentemente a un polímero, que tenga un pK_a de menos de aproximadamente 10. Las clases ilustrativas de grupos funcionales que se incluyen en la descripción anterior incluyen ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, fosfatos, grupos fenólicos y sulfonatos. Dichos grupos funcionales pueden constituir la estructura primaria del polímero tal como para poli(ácido acrílico), pero más generalmente están unidos covalentemente a la cadena principal del polímero original y por tanto se denominan "sustituyentes". Los polímeros ácidos neutralizados se describen con más detalle en la solicitud de patente provisional de EE.UU. en tramitación junto con la presente nº de serie 60/300.256 titulada "Pharmaceutical Composicions of Drugs and Neutralized Acidic Polymers", presentada el 22 de junio de 2001, cuya descripción relevante se incorpora como referencia.

La temperatura de transición vítrea de la composición depende de la temperatura de transición vítrea de los materiales que comprende la composición. Puesto que uno de los materiales principales utilizados para formar la composición es el polímero potenciador de la concentración, y puesto que la temperatura de transición vítrea del fármaco es a menudo relativamente

baja, el polímero potenciador de la concentración puede elegirse de modo que tenga una temperatura de transición vítrea relativamente alta. Por tanto, el polímero puede tener una temperatura de transición vítrea cuando se equilibra con aire húmedo que tiene una humedad relativa de aproximadamente un 50% de al menos 70°C, más preferiblemente al menos 85°C, y aún más preferiblemente mayor de 100°C. Los ejemplos de polímeros con una alta T_g incluyen hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, celulosa acetato ftalato, metilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato trimelitato y carboximetiletilcelulosa.

Aunque se han discutido polímeros específicos como adecuados para uso en las composiciones de la presente invención, las combinaciones de dichos polímeros pueden ser también adecuadas. Por tanto, la expresión "polímero potenciador de la concentración" se pretende que incluya combinaciones de polímeros además de una sola especie de polímero.

EXCIPIENTES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Aunque el ingrediente clave presente en las composiciones es simplemente el fármaco en el estado semiordenado y el polímero potenciador de la concentración, la inclusión de otros excipientes en la composición puede ser útil. Estos excipientes pueden utilizarse con la composición para formular la composición en comprimidos, cápsulas, supositorios, suspensiones, polvos para suspensión, cremas, parches transdérmicos, depósitos y similares. La composición puede añadirse a otros ingredientes de la forma de dosificación esencialmente de cualquier manera que no altere sustancialmente el fármaco. Los excipientes pueden estar separados de la composición y/o incluidos en la

composición.

Una clase muy útil de excipientes son los tensioactivos. Los tensioactivos adecuados incluyen ácidos grasos y alquilsulfonatos; tensioactivos comerciales tales como cloruro de benzalconio (HYAMINE® 1622, disponible en Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); sulfosuccinato de dioctilsodio, DOCUSATE SODIUM™ (disponible de Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri); ésteres de ácidos grados de polioxietilensorbitán (TWEEN®, disponible en ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware); LIPOSORB® P-20 (disponible en Lipochem Inc., Patterson, New Jersey); CAPMUL® POE-0 (disponible en Abitec Corp., Janesville, Wisconsin) y tensioactivos naturales tales como ácido taurocólico de sodio, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, lecitina y otros fosfolípidos y mono- y diglicéridos. Dichos materiales pueden emplearse ventajosamente para aumentar la velocidad de disolución al facilitar la humectación, aumentando así la concentración máxima disuelta, e inhibiendo también la cristalización o precipitación del fármaco mediante interacción con el fármco disuelto por mecanismos tales como complejación, formación de complejos de inclusión, formación de micelas o adsorción a la superficie de fármaco sólido, cristalino o amorfo. Estos tensioactivos pueden comprender hasta un 5% en peso de la composición.

La adición de modificadores del pH tales como ácidos, bases o tampones puede ser también beneficiosa, retardando la disolución de la composición (por ejemplo ácidos tales como ácido cítrico o ácido succínico cuando el polímero potenciador de la concentración es aniónico) o, como alternativa, potenciando la velocidad de disolución de la composición (por ejemplo, bases tales como acetato de sodio o aminas cuando el polímero es

catiónico).

Pueden añadirse también materiales de matriz, agentes complejantes, solubilizantes, cargas, agentes disgregantes (disgregantes) o aglutinantes convencionales como parte de la composición misma o añadirse mediante granulación por medios húmedos o mecánicos u otros. Estos materiales pueden comprender hasta un 90% en peso de la composición.

Los ejemplos de materiales de matriz, cargas o diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, difosfato de calcio, fosfato de dicalcio y almidón.

Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa y croscarmelosa de sodio, y formas reticuladas de poli(vinilpirrolidona) tales como las comercializadas con el nombre comercial CROSPOVIDONE (disponible en BASF Corporation).

Los ejemplos de aglutinantes incluyen metilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón y gomas tales como goma guar y tragacanto.

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico.

Los ejemplos de conservantes incluyen sulfitos (un antioxidante), cloruro de benzalconio, metilparabén, propilparabén, alcohol bencílico y benzoato de sodio.

Los ejemplos de agentes de suspensión o espesantes incluyen goma de xantano, almidón, goma guar, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ácido acrílico), gel de sílice, silicato de aluminio, silicato de magnesio y dióxido de titanio.

Los ejemplos de agentes antiapelmazantes o cargas incluyen óxido de silicio y lactosa.

Los ejemplos de solubilizantes incluyen etanol, propilenglicol o polietilenglicol.

Pueden emplearse otros excipientes convencionales en las composiciones de esta invención, incluyendo aquellos excipientes bien conocidos en la técnica. Generalmente, pueden utilizarse excipientes tales como pigmentos, lubricantes, aromatizantes y demás con los fines acostumbrados y en cantidades típicas sin afectar adversamente a las propiedades de las composiciones. Estos excipientes pueden utilizarse para formular la composición en comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos para suspensión, cremas, parches transdérmicos y similares.

Las composiciones de la presente invención pueden suministrarse a través de una amplia variedad de vías, incluyendo pero sin limitación, oral, nasal, rectal, vaginal, subcutánea, intravenosa y pulmonar. Generalmente se prefiere la vía oral.

Las composiciones de esta invención pueden utilizarse también en una amplia variedad de formas de dosificación para la administración de fármacos. Las formas de dosificación ilustrativas son polvos o gránulos que pueden tomarse por vía oral secos o reconstituirse mediante la adición de agua u otros líquidos para formar una pasta, suspensión densa, suspensión o solución; comprimidos, cápsulas, multipartículas y píldoras. Pueden mezclarse diversos aditivos, molerse o granularse con las composiciones de esta invención para formar un material adecuado para las formas de dosificación anteriores.

Las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar cualquier estado patológico que esté sujeto a tratamiento mediante la

administración de un fármaco.

Otras características y realizaciones de la invención resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos, que se dan sólo para ilustración de la invención en lugar de para limitar su alcance pretendido.

EJEMPLOS

Ejemplos 1A y 1B

Se preparó una dispersión sólida amorfa inicial de (+)-*N*-{3-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-ciclopenten-1-il}-*N*-hidroxiurea ("fármaco 1") y el polímero hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC") mezclando en primer lugar el fármaco 1 en un disolvente junto con HPMC (calidad E3 Prem LV, fabricado por Dow Chemical Co.) para formar una solución. La solución, que contiene 0,25% en peso de fármaco, 1, 0,25% en peso de HPMC y 49,75% en peso de metanol, se secó por pulverización bombeando la solución a un "mini"aparato de secado por pulverización a una velocidad de 1,3 ml/min utilizando una bomba de jeringuilla de velocidad controlada Cole Parmer de la serie 74900. El aparato de secado por pulverizaión estaba equipado con una tobera de dos fluidos de Spraying Systems Co., modelo número SU1A, utilizando nitrógeno como gas atomizante. El nitrógeno se comprimió y calentó a una temperatura de 100°C. La solución se pulverizó desde la parte superior de una cámara de acero inoxidable de 11 centímetros de diámetro. La dispersión amorfa sólida resultante secada por pulverización se recogió en papel de filtro Whatman® 1, se secó a vacío y se almacenó en un desecador. La dispersión sólida amorfa estaba en forma de partículas pequeñas que tenían un tamaño medio de aproximadamente 1,5 μm, pero con una amplia distribución de tamaños de partícula. Después del secado, la dispersión sólida amorfa contenía un 50% en

peso de fármaco 1.

Se determinó la temperatura de transición vítrea (T_g) en función de la humedad relativa para esta dispersión secada por pulverización. Los resultados se muestran en la FIG. 1, que representa la T_g en función de la humedad relativa. Se eligieron condiciones de tratamiento que condujeron a un valor de T_g/T igual o menor a 1,0 (a una HR específica) para obtener un estado semiordenado de fármaco adecuado, sin degradar el fármaco. Debido a la degradación química del fármaco 1 en el estado amorfo a temperaturas elevadas (mayores de aproximadamente 40ºC (313 K)), se eligió 40ºC/88% de HR como condiciones de tratamiento. Esto proporcionó un valor de T_g/T de 0,942. La dispersión secada por pulverización se trató en una cámara de temperatura/humedad controlada a 40ºC/88% de HR durante 12 horas para formar el ejemplo 1A.

Se preparó una segunda dispersión sólida amorfa inicial del fármaco 1 y HPMC formando en primer lugar una solución como se describe anteriormente para el ejemplo 1A. La solución se secó por pulverización dirigiéndola a un pulverizador atomizador utilizando una tobera de pulverización a presión modelo SK-76-16 a 71 bar a una velocidad de alimentación de 80 g/min a la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro PDS-1, utilizando nitrógeno como gas impulsor, mantenida a una temperatura de 130ºC en la entrada; el gas de secado y el disolvente evaporado salieron del secador a 60ºC.

La dispersión sólida amorfa resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador en bandejas de Gruenberg dispersando las partículas secadas por pulverización sobre bandejas recubiertas de polietileno hasta una profundidad de no más de 1 cm, y secándolas después a 40ºC

durante al menos 8 horas. La dispersión sólida amorfa estaba en forma de partículas pequeñas que tenían un diámetro medio de aproximadamente 15 mm, con una amplia distribución de tamaños. Después de secar, la dispersión sólida amorfa contenía un 50% en peso de fármaco 1. Esta segunda dispersión sólida amorfa inicial se trató en una cámara de temperatura/humedad controlada a 40°C/88% de HR durante 12 horas para formar el ejemplo 1B.

Control 1A

El control 1A estaba constituido por la dispersión sólida amorfa inicial utilizada para formar el ejemplo 1A que no se trató posteriormente a temperatura y humedad elevadas.

Control 1B

El control 1B estaba constituido por la dispersión sólida amorfa inicial utilizada para formar el ejemplo 1B que no se trató posteriormente a temperatura y humedad elevadas.

Control 1C

El control 1C estaba constituido por el fármaco 1 cristalino. El análisis del fármaco cristalino por microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró unas pocas agujas de 1 μm a 5 μm, y muchos bloques de cristales de 100 μm a 20 μm.

Control 1D

El control 1D estaba constituido por el fármaco 1 cristalino que se había molido a chorro proporcionando cristales que variaban de tamaño desde

240
240

esferas redondeadas de 200 nm hasta placas de 10 μm, como se determinó por análisis por SEM.

Control 1E

El control 1E estaba constituido por una mezcla de pesos iguales de fármaco 1 molido a chorro y HPMC.

Análisis de difracción de rayos X en polvo del ejemplo 1B y los controles 1B, 1C y 1D.

El ejemplo 1B y los controles 1B, 1C y 1D se examinaron utilizando difracción de rayos X en polvo utilizando un difractómetro Bruker AXS Advance. Las muestras (aproximadamente 100 mg) se empaquetaron en cubetas de muestra de Lucite acopladas con placas de Si(511) en el fondo de la cubeta para no dar señal de fondo. Las muestras se centrifugaron en el plano ϕ a una velocidad de 30 rpm para minimizar los efectos de orientación del cristal. La fuente de rayos X (KCu_{α}, λ= 1,54 Å) se hizo funcionar a un voltaje de 45 kV y a una corriente de 40 mA. Los datos para cada muestra se recogieron durante un periodo de 27 mnutos en modo de barrido de detector continuo a una velocidad de barrido de 1,8 segundos/etapa y un tamaño de etapa de 0,04°/etapa. Los difractogramas se recogieron durante un intervalo de 2θ de 4° a 30°.

Los resultados se muestran en la Fig. 2. Las líneas base de los respectivos patrones 10-40 se han desplazado entre sí para permitir que los patrones se vean separadamente en la misma figura. El control 1B exhibió un patrón de difracción 10 que mostraba sólo un halo amorfo, mientras que el control 1C exhibió un patrón 30 que mostraba picos pronunciados, y el control 1D exhibió un patrón 40 que mostraba picos algo más anchos que aquellos del

241

control 1C. El ejemplo 1B exhibió picos de difracción a valores de 2θ similares a los de los picos del fármaco 1 cristalino (control 1C). Sin embargo, no todos los picos presentes en el control 1C estaban presentes en el patrón del ejemplo 1B, y los picos que estaban presentes eran mucho más anchos que los del fármaco cristalino. El ejemplo 1B tenía una anchura total a media altura para el pico principal a 18,8° de 2θ que era aproximadamente 2,0 veces la del fármaco cristalino en el control 1C.

La anchura de los picos que estaban presentes en el patrón de difractograma 20 del ejemplo 1B se utilizó para estimar un tamaño característico de las regiones semiordenadas en el ejempo 1B utilizando la ecuación de Scherrer:

$$D = K\lambda / B_r \cos(2\theta),$$

en la que D es el tamaño característico de la región semiordenada, K es el factor de forma para la región (que se supone que es 0,9), λ es la longitud de onda de los rayos X utilizados (1,54 Å), B es la diferencia en la anchura total a media altura de un pico entre la mezcla (ejemplo 1B) y un patrón cristalino (control 1C) expresada en radianes, y 2θ es el ángulo de difracción del pico. (Esta ecuación calcula un tamaño característico de una longitud de célula unitaria para una retícula de cristal cúbico. Aunque las regioness semiordenadas no están probablemente en una retícula cúbica, sin embargo el tamaño característico así calculado se cree que se aproxima al tamaño de la región semiordenada).

Para el control 1C, la anchura total a media altura para el pico a 18,8° de 2θ es 0,0028 radianes. Para el ejemplo 1B, la anchura total a media altura del pico al mismo ángulo de difracción es de 0,0057 radiantes. Por tanto, para el

242

242

ejemplo 1B en comparación con el control 1C, B es (0,0057-0,0028) o 0,0029 radianes. El tamaño característico de la región semiordenada es por tanto igual a:

$$D = {(0,9)(1,54)}/{0,0029\cos(18,8)} = {1,386}/{0,0027} \approx 500\ \text{Å} = 50\ nm$$

Utilizando la misma ecuación, se calculó que los tamaños característicos de los dominios cristalinos para los cristales molidos a chorro del control 1D eran de aproximadamente 400 nm, de acuerdo con las observaciones por SEM.

El área bajo los picos cristalinos del ejemplo 1B se comparó con el área de una mezcla física de 50% en peso de control 1D y 50% en peso de HPMC para estimar el porcentaje de fármaco que estaba semiordenado. Utilizando los picos en la región de 16-19,5° de 2θ, se estimó que un 55% del fármaco en el ejemplo 1B estaba semiordenado.

Potenciación de la concentración

La potenciación de la concentración proporcionada por el ejemplo 1B frente a los controles 1C, 1D y 1E se demostró en ensayos de disolución. Para estos ensayos, se añadieron separadamente muestras que contenían 0,72 mg de ejemplo 1B, 0,36 mg de control 1C o 1D, o 0,72 mg de control 1E a tubos de microcentrífuga. Los tubos se dispusieron en una cámara de temperatura controlada a 37°C y se añadieron 1,8 ml de solución de MFDS a pH 6,5. Los contenidos de los tubos se mezclaron rápidamente utilizando un mezclador con vórtex durante aproximadamente 60 segundos. Los tubos se centrifugaron después a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto. El sobrenadante se muestreó y es diluyó 1:6 (en volumen) con metanol, y después se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El fármaco 1 se analizó por

HPLC utilizando una columna Waters Symmetry C_{18}. La fase móvil estaba constituida por 0,3% en volumen de ácido acético glacial, 0,2% en volumen de trietilamina en agua para HPLC/acetonitrilo en una relación de volumen de 50/50. La concentración de fármaco se calculó comparando la absorbancia UV a 260 nm con la absorbancia de patrones del fármaco 1.

Los contenidos de los tubos se mezclaron de nuevo en el mezclador con vórtex y se permitieron reposar a 37°C hasta que se tomó la siguiente muestra. Las muestras de los tubos se tomaron a 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de fármaco 1 (µg/ml)	AUC (min*µg/ml)
Ejemplo 1B	0	0	0
	4	81	200
	10	91	700
	20	94	1.600
	50	95	3.500
	90	96	8.300
	1200	87	109.800
Control 1C (fármaco 1 cristalino)	0	0	0
	4	9	0
	10	15	100
	20	21	300
	50	27	800
	90	32	2.200
	1200	42	43.300
Control 1D (fármaco 1 cristalino molido a chorro)	0	0	0
	4	50	100
	10	58	400
	20	61	1.000
	50	64	2.300
	90	70	5.600
	1200	60	77.600
Control 1E	0	0	0

(fármaco 1	4	41	100
cristalino	10	49	400
molido a	20	55	900
chorro	50	57	2.000
mezclado	90	59	4.900
con HPMC)	1200	56	68.700

La concentración de fármaco obtenida en estas muestras se utilizó para determinar los valores de $C_{máx90}$ y AUC_{90}. Los resultados se muestran en la Tabla 2. Como puede observarse de los datos, el ejemplo 1B proporcionó una concentración máxima de fármaco que era 3,0 veces la del sólo el fármaco cristalino (control 1C) y un AUC_{90} que era 3,8 veces la del control cristalino. Los datos muestran también que el ejemplo 1B proporcionó una concentración máxima de fármaco que era 1,4 veces la del fármaco cristalino molido a chorro (control 1D) y un AUC_{90} que era 1,5 veces la del control cristalino molido a chorro. Además, el ejemplo 1B proporcionó una concentración máxima de fármaco que era 1,6 veces la del fármaco cristalino con polímero (control 1E) y un AUC_{90} que era 1,7 veces la del control 1E.

Tabla 2

Muestra	$C_{máx90}$ (μg/ml)	AUC_{90} min*μg/ml
Ejemplo 1B	96	8.300
Control 1C (fármaco 1 cristalino)	32	2.200
Control 1D (fármaco 1 cristalino molido a chorro)	70	5.600
Control 1E (fármaco 1 cristalino molido a chorro mezclado con HPMC)	59	4.900

Estabilidad de los ejemplos 1A y 1B y el control 1A

Los ejemplos 1A y 1B y el control 1A se almacenaron a diversas condiciones de temperatura y humedad elevadas para acelerar el envejecimiento de las muestras. Los cambios químicos en las muestras se examinaron utilizando análisis HPLC. Los cambios físicos en las muestras se examinaron observando los cambios en el rendimiento de disolución.

En el ejemplo 1A y el control 1A se analizó la pureza utilizando HPLC después de almacenamiento durante 12 semanas a 40°C/0% de HR. Los resultados se resumen en la Tabla 3. Estos datos muestran que la composición de la presente invención tenía un grado relativo de mejora de la estabilidad química de 6,6/1,2 ó 5,5.

Tabla 3

Muestra	Pureza del fármaco 1 después de almacenamiento a 40°C/0% de HR durante 12 semanas (%)	Grado de degradación (%)
Ejemplo 1A	98,8	1,2
Control 1A (dispersión no tratada)	93,4	6,6

El rendimiento de disolución del ejemplo 1A y del control 1A se midieron utilizando los procedimientos descritos anteriormente después del almacenamiento de muestras a 40°C/25% de HR durante 6 semanas. Los resultados se resumen en la Tabla 4, y muestran que el grado relativo de mejora en la estabilidad del rendimiento de disolución para el ejemplo 1A fue 5,8 para $C_{máx90}$ y 3,3 para AUC_{90}.

Tabla 4

Muestra	Tiempo (semanas)	$C_{máx90}$ (μg/ml)	Grado de cambio en $C_{máx90}$ (%)	AUC_{90} (min*μg/ml)	Grado de cambio en AUC_{90} (%)
Ejemplo 1A	0	67	-	4.900	-
Ejemplo 1A	6	70	+ 4,5	5.300	+ 8,2
Control 1A	0	65	-	4.500	-
Control 1A	6	48	- 26	3.300	- 27

La estabilidad del rendimiento de disolución del ejemplo 1B se examinó ensayando muestras de disolución del ejemplo 1B utilizando los procedimientos descritos anteriormente después del almacenamiento a 40°C/75% de HR durante hasta 8 semanas. Los datos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo 1B Semanas a 40°C/75% de HR	$C_{máx90}$ (μg/ml)	AUC_{90} (min*μg/ml)
0	99	8.300
2	99	8.500
4	99	8.300
6	100	8.500
8	102	8.700

249
249

Estos datos muestran que el rendimiento de disolución del ejemplo 1B era sustancialmente estable con el tiempo cuando se almacenaba a temperatura/humedad elevadas.

Ensayos *in vitro* del ejemplo 1B y los controles 1B, 1C y 1D

La composición del ejemplo 1B se utilizó como polvo oral para constitución (OPC) para evaluar el rendimiento de la composición en ensayos *in vivo* utilizando perros Beagle macho. El OPC se dosificó en forma de una suspensión en una solución que contenía 0,5% en peso de Methocel® (Dow Chemical Co.) y se preparó de la siguiente manera. En primer lugar, se pesaron 5,0130 g de Methocel® y se añadieron lentamente a aproximadamente 200 ml de agua a 60°C para formar una suspensión de Methocel®. Después de añadir todo el Methocel®, la suspensión se dispuso en un vaso de precipitados de agua con hielo. A continuación, se añadieron 800 ml de agua enfriada con agitación. Se pesó una muestra de 702,7 mg del ejemplo 1B en un mortero. Se añadió una gota de la suspensión de Methocel® al mortero y la mezcla de fármaco se molió con un almirez. Se añadió gradualmente suspensión de Methocel® adicional con molido hasta obtener una suspensión fluida. La suspensión se transfirió después a un vial. El mortero y el almirez se lavaron con la suspensión de Methocel® restante. Se añadió un total de 350 ml de suspensión de Methocel® a la muestra del ejemplo 1B.

Se dosificaron seis perros Beagle macho con muestras del ejemplo 1B. Se dosificaron suficientes cantidades del OPC de tal modo que cada perro recibiera 10 mgA/kg de fármaco 1 (en el que "A" designa el fármaco activo). Los perros se alimentaron con 1 bote de dieta líquida el día antes del estudio. El día del estudio, los perros se dosificaron con el OPC utilizando un tubo de

lavado esofágico y una jeringuilla. Se tomaron muestras de sangre entera de 6 ml de la vena yugular utilizando un vacutainer de plasma que contenía heparina de sodio con una aguja de calibre 20 a 0, ½, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación. Las muestras se centrifugaron en una centrífuga refrigerada (5°C) a 3.000 rpm durante 5 minutos. Las muestras de plasma resultantes se vertieron en tubos de plástico criogénicos de 2 ml y se almacenaron en un congelador (-20°C) en el periodo de ½ hora después del muestreo. En las muestras se analizó después el fármaco 1 utilizando un procedimiento HPLC.

Se utilizó un procedimiento similar para dosificar a los perros muestras de control 1B, control 1C y control 1D. Se utilizó un periodo de eliminación de al menos 1 semana entre la dosificación de las diversas composiciones.

La Tabla 6 resume los resultados de estos ensayos, que muestran que el ejemplo 1B proporcionó una $C_{máx}$ que era 3,0 veces la del control 1C, y 1,4 veces la del control 1D. El ejemplo 1B proporcionó también una biodisponibilidad relativa (relación de $AUC_{(0-inf)}$) que era 2,7 respecto al control 1C y 1,4 respecto al control 1D. Los datos muestran también que el ejemplo 1B proporcionó una biodisponibilidad relativa que era esencialmente la misma que la dispersión no tratada, mostrando que las condiciones de tratamiento no afectaban a la potenciación de la concentración proporcionada por la dispersión sólida amorfa.

Tabla 6

	Ejemplo 1B	Control 1B (dispersión no tratada)	Control 1C (fármaco 1 cristalino)	Control 1D (fármaco cristalino molido a chorro)
$C_{máx}$ (ng/ml)	4,953	5,503	1,650	3,622
$AUC_{(0-Inf)}$	29,700	29,200	11,100	20,700

Ejemplo 2

Se preparó una dispersión sólida amorfa inicial de 5-(2-(4-(3-benzoisotiazolil)piperazinil)etil-6-clorooxindol (ziprasidona) ("fármaco 2") y una hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato de calidad HF ("HPMCAS") (calidad HF de Shin Etsu, Tokio, Japón) mezclando en primer lugar el fármaco 2 en un disolvente junto con HPMCAS para formar una solución. La solución, que contenía 0,3% en peso de fármaco 2, 2,7% en peso de polímero y 97,0% en peso de metanol, se secó por pulverización dirigiéndola a un pulverizador atomizador utilizando una tobera de pulverización de mezcla externa de dos fluidos a 759 kPa a una velocidad de alimentación de 29 g/min a la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro PSD-1, utilizando nitrógeno como gas de secado, mantenida a una temperatura de 120ºC a la entrada; el gas de secado y el disolvente evaporado salieron del secador a 75ºC.

La dispersión sólida amorfa resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador de bandejas de disolvente Gruenberg

dispersando las partículas secadas por pulverización sobre bandejas recubiertas con polietileno hasta una profundidad de no más de 1 cm, y después secándolas a 40°C durante al menos 8 horas. La dispersión sólida amorfa estaba en forma de partículas pequeñas que tenían un diámetro medio de aproximadamente 1,0 μm, con una amplia distribución de tamaños. Después de secar, la dispersión sólida amorfa contenía un 10% en peso de fármaco 2.

Se calculó la temperatura de transición vítrea (T_g) en función de la humedad relativa para esta dispersión. Los resultados se muestran en la Figura 3. Se pesó una muestra de la dispersión, se dispuso en un frasco y se añadió un 10% en peso de agua al matraz. El frasco se tapó y se dispuso el frasco sellado en una estufa a 80°C durante 43 horas para crear el ejemplo 2. Este conjunto de condiciones de tratamiento proporcionó un valor de T_g/T de 0,876.

Control 2A

El control 2A estaba constituido por la dispersión sólida amorfa inicial no tratada utilizada para formar el ejemplo 2.

Control 2B

El control 2B estaba constituido por sólo el fármaco 2 cristalino.

Control 2C

El control 2C estaba constituido por una mezcla física de un 10% en peso del fármaco 2 cristalino y un 90% en peso de HPMCAS-HF.

Difracción de rayos X en polvo y análisis térmico del ejemplo 2 y los controles

2A y 2B

El ejemplo 2 y los controles 2A y 2B se examinaron utilizando difracción de rayos X en polvo utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1. Los resultados de este análisis se resumen en la Figura 4, y muestran que el control 2A exhibió un patrón 110 que mostraba sólo un halo amorfo, mientras que el ejemplo 2 exhibió un patrón 120 que mostraba algunos picos de difracción. El fármaco cristalino del control 2B exhibió un patrón 130 que mostraba picos pronunciados. El patrón de difracción 120 del ejemplo 2 exhibió picos a valores de 2θ similares a los de los picos de fármaco 2 cristalino (control 2B). Sin embargo, no todos los picos presentes en el control 2B estaban presentes para el ejemplo 2, y los picos que estaban presentes eran más anchos que los del control 2B. El ejemplo 2 tenía una anchura total a media altura para el pico principal a 10,8° de 2θ que era 2,9 veces la del fármaco cristalino del ejemplo 2B. Utilizando la ecuación de Scherrer descrita en el ejemplo 1, se estimó que el tamaño característico de las regiones semiordenadas del ejemplo 2 era de aproximadamente 30 nm.

Las muestras del ejemplo 2 se analizaron utilizando calorimetría de barrido diferencial (DSC). La T_g del ejemplo 2 en condiciones secas se encontró que era 118°C, que es la misma T_g de sólo HPMCAS-HF. Además, el barrido de DSC del ejemplo 2 no mostró evidencias de un pico de cristalización (evento exotérmico). La T_g del control 2A (la dispersión no tratada) se determinó que era 111°C, con un pico de cristalización a 192°C (evento exotérmico). Por tanto, esencialmente todo el fármaco 2 en el ejemplo 2 estaba en estado semiordenado.

Potenciación de la concentración

La potenciación de la concentración proporcionada por el ejemplo 2, el control 2B y el control 2C se determinó utilizando un ensayo de disolución *in vitro* como el siguiente. Se añadieron separadamente muestras que contenían 3,91 mg del ejemplo 2, 0,36 mg del control 2B o 3,9 mg del control 2C a tubos de microcentrífuga. Los tubos se dispusieron en una cámara de temperatura controlada a 37°C y se añadieron 1,8 ml de solución de MFDS. Los contenidos de los tubos se mezclaron rápidamente utilizando un mezclador con vórtex durante aproximadamente 60 segundos. Los tubos se centrifugaron después a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto. El sobrenadante se muestreó y se diluyó 1:6 (en volumen) con metanol, y después se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El fármaco 2 se analizó por HPLC utilizando una columna Phenomenex ODS 20 (250 mm x 4,6 mm). La fase móvil estaba constituida por KH_2PO_4 0,02 M (pH 3)/acetonitrilo en una relación de volumen de 60/40. La concentración de fármaco se calculó comparando la absorbancia UV a 254 nm con la absorbancia de los patrones de fármaco 2. Los contenidos de los tubos se volvieron a mezclar en el mezclador con vórtex y se permitieron reposar a 37°C hasta tomar la siguiente muestra. Las muestras de los tubos se recogieron a 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Ejemplo	Tiempo (minutos)	Concentración de fármaco 2 (µg/ml)	AUC (min*µg/ml)
Ejemplo 2	4	19	0
	10	27	100

	20	36	500
	40	47	1.300
	90	71	4.200
	1200	34	68.100
Control 2B	4	14	0
(fármaco 2	10	17	100
cristalino)	20	23	300
	40	19	700
	90	15	1.600
	1200	9	14.900
Control 2C	0	0	0
(fármaco 2	4	5	0
cristalino	10	8	0
mezclado con	20	11	100
HPMCAS)	40	14	400
	90	17	1.200
	1200	21	22.300

Las concentraciones de fármaco obtenidas en estas muestras se utilizaron para determinar los valores de $C_{máx90}$ y AUC_{90}. Los resultados se muestran en la Tabla 8. Como puede observarse de estos datos, el ejemplo 2 proporcionó una $C_{máx90}$ que era 3,1 veces la del control cristalino (control 2B) y un AUC_{90} que era 2,6 veces la del control cristalino. Los datos muestran también que el ejemplo 2 proporcionó una concentración máxima de fármaco que era 4,2 veces la del fármaco cristalino con polímero (control 2C), y un AUC_{90} que era 3,5 veces la del control 2C.

Tabla 8

Muestra	$C_{máx90}$ (μg/ml)	AUC_{90} (min*μg/ml)
Ejemplo 2	71	4.200
Control 2B Fármaco 2 cristalino	23	1.600
Control 2C (fármaco cristalino 2 mezclado con HPMCAS)	17	1.200

Ensayos *in vivo* del ejemplo 2 y los controles 2A y 2B

La composición del ejemplo 2 se dispuso en una cápsula de gelatina de tal modo que la cápsula contenía 40 mg de fármaco 2. Se dosificaron cinco perros Beagle macho en ayunas con una cápsula y se tomaron muestras de sangre completa de 6 ml de la vena yugular utilizando un vacutainer de plasma que contenía heparina de sodio con una aguja de calibre 20 a 0, ½, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la dosificación. Las muestras se centrifugaron en una centrífuga refrigerada (5°C) a 3.000 rpm durante 5 minutos. Las muestras de plasma resultantes se vertieron en tubos de plástico criogénico de 2 ml y se almacenaron en un congelador (-20°C) en el periodo de ½ hora después del muestreo. Se realizaron ensayos similares con una cápsula de gelatina que contenía 40 mg de fármaco 2 cristalino (control 2B).

La Tabla 9 resume los resultados de estos ensayos, que muestran que el ejemplo 2 proporcionaba una $C_{máx}$ que era 1,9 veces la del control cristalino (control 2B) y un $AUC_{(0-inf)}$ que era 2,1 veces la del control cristalino.

Tabla 9

Muestra	$C_{máx}$ (ng/ml)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng*ml/h)
Ejemplo 2	376	2.253
Control 2B (fármaco 2 cristalino)	196	1.050

Ejemplo 3

Se preparó una dispersión sólida amorfa inicial de [4(*R*)-carbamoil-1(*S*)-3-fluorobencil)-2(*S*),7-dihidroxi-7-metiloctil]amida del ácido quinoxalin-2-carboxílico ("fármaco 3") y un copolímero de acetato de vinilo-alcohol vinílico (hidrolizado al 98% a alcohol vinílico) ("PVA") mezclando en primer lugar el fármaco 3 en un disolvente junto con el PVA (suministrado por Aldrich, Milwaukee, Wisconsin) para formar una solución. La solución, que contenía 1,35% en peso de fármaco 3, 0,45% en peso de PVA, 49,1% en peso de agua y 49,1% en peso de metanol se secó por pulverización bombeando la solución a un "mini" aparato de secado por pulverización a una velocidad de 1,3 ml/min utilizando una bomba de jeringuilla de velocidad controlada Cole Parmer serie 74900. El aparato de secado por pulverización estaba equipado con una tobera de dos fluidos de Spraying Systems Co., modelo número SU1A, utilizando nitrógeno como gas atomizador. El nitrógeno se comprimió y se calentó a una temperatura de 100°C. La solución se pulverizó desde la parte superior de una cámara de acero inoxidable de 11 cm de diámetro. La dispersión sólida amorfa resultante secada por pulverización se recogió en papel de filtro Whatman® 1, se secó a vacío y se almacenó en un desecador. La dispersión sólida amorfa

estaba en forma de pequeñas partículas. Después de secar, la dispersión sólida amorfa contenía un 75% en peso de fármaco 3.

Se determinó la temperatura de transición vítrea (T_g) en función de la humedad relativa para esta dispersión secada por pulverización. Los resultados se muestran en la Figura 5. Las condiciones de tratamiento que condujeron a un valor de T_g/T igual o menor a 1,0 (a una HR específica) se eligieron para optimizar el rendimiento del fármaco semiordenado sin degradar el fármaco. Debido a la degradación química del fármaco 3 en el estado amorfo a temperaturas elevadas (mayores de aproximadamente 40ºC (313 K)), se eligió 40ºC/75% fr HR como condiciones de tratamiento. Esto proporcionó un valor de T_g/T de 0,958. La dispersión secada por pulverización se trató en una cámara de temperatura/humedad controlada a 40ºC/75% de HR durante 48 horas para crear el ejemplo 3.

Control 3A

El control 3A estaba constituido por la dispersión sólida amorfa inicial utilizada para formar el ejemplo 3 que no se trató posteriormente a temperatura y humedad elevadas.

Control 3B

El control 3B estaba constituido por sólo fármaco 3 cristalino.

Difracción de rayos X en polvo y análisis térmico del ejemplo 3 y los controles 3A y 3B

Se examinaron el ejemplo 3 y los controles 3A y 3B utilizando difracción de rayos X en polvo siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Los

resultados se muestran en la Figura 6. Estos datos muestran que el control 3A (la dispersión sólida amorfa sin tratar) exhibe un patrón de difracción 210 que muestra sólo un halo amorfo, mientras que el ejemplo 3 exhibió un patrón 220 que tenía algunos picos. El fármaco cristalino del control 2C exhibió un patrón de difracción 230. El ejemplo 3 exhibió un patrón que tenía algunos picos de difracción a valores de 2θ similares a los de los picos del fármaco 3 cristalino (control 3B). Sin embargo, no todos los picos presentes en el control 3B estaban presentes para el ejemplo 3, y los picos que estaban presentes eran más anchos que los del fármaco cristalino. El ejemplo 3 tenía una anchura total a media altura para el pico a 8,5° de 2θ que era 2,5 veces la del fármaco cristalino del control 3B, una anchura total a media altura para el pico a 9,9° de 2θ que era 2,0 veces la del control 3B y una anchura total a media altura para el pico a 13,2° de 2θ que era 2,0 veces la del control 3B.

La anchura de los picos presentes en el difractograma del ejemplo 3 se utilizó para estimar el tamaño característico de las regiones semiordenadas, como se describe en el ejemplo 1. Utilizando los picos a 8,6° y 9,9° de 2θ y suponiendo que los cristales del control 3B son predominantemente mayores de 10 μm, se estimó que las regiones semiordenadas del ejemplo 3 tenían un tamaño característico de aproximadamente 35 nm.

Los análisis de DSC del ejemplo 3 y los controles 3A y 3B se utilizaron para estimar el porcentaje de fármaco 3 en el ejemplo 3 que estaba semiordenado. El análisis DSC del control 3A (la dispersión no tratada) no mostró evidencias del flujo de calor que estaría asociado a un evento de ordenación o fusión, indicando que cualquier evento térmico observado en el ejemplo 3 podría atribuirse al uso de las condiciones de tratamiento. El ejemplo 3 mostró un flujo térmico significativo (evento endotérmico) atribuido a una

fusión de las regiones semiordenadas. El inicio fue a 105°C, con el pico a 137°C y el final a 145°C. Esta fusión fue mucho más amplia y desplazada a una temperatura inferior que la fusión (evento endotérmico) de fármaco cristalino puro (control 3B), que mostró una temperatura de inicio de 135°C, un pico a 144°C y el final a 149°C. Estos cambios en el barrido de DSC fueron consistentes con que la especie de fusión en el ejemplo 3 estuviera más desordenada que la especie de fusión en el control 3B. La comparación del evento endotérmico del ejemplo 3 con el barrido de DSC del control 3B indicó que el fármaco en el ejemplo 3 estaba semiordenado aproximadamente a un 58%. (La cantidad de fármaco semiordenado puede haberse subestimado por este procedimiento debido al hecho de que las regiones semiordenadas no tendrían el mismo calor de fusión que el fármaco cristalino bruto).

Potenciación de la concentración

La potenciación de la concentración proporcionada por el ejemplo 3 frente al control 3B se demostró en ensayos de disolución. Para estos ensayos, se añadieron separadamente muestras de 4,8 mg del ejemplo 3 y 3,6 mg del control 3B a tubos de microcentrífuga. Los tubos se dispusieron en una cámara de temperatura controlada a 37°C, y se añadieron 1,8 ml de PBS a pH 6,5 y 290 mOsm/kg. Los contenidos de los tubos se mezclaron rápidamente utilizando un mezclador con vórtex durante aproximadamente 60 segundos. Los tubos se centrifugaron después a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto, y el sobrenadante se muestreó y diluyó 1:6 (en volumen) con metanol y se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El fármaco 3 se analizó por HPLC utilizando una columna Kromasil C_4 (250 mm x 4,6 mm). La fase móvil estaba constituida por 0,2% en vol de H_3PO_4/acetonitrilo en una relación

de volumen de 45/55. La concentración de fármaco se calculó comparando la absorbancia UV a 245 nm con la absorbancia de patrones del fármaco 3.

Los contenidos de los tubos se mezclaron de nuevo en el mezclador con vórtex y se permitieron reposar a 37°C hasta tomar la siguiente muestra. Las muestras de los tubos se recogieron a 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Ejemplo	Tiempo (min)	Concentración de fármaco 3 (μg/ml)	AUC (min*μg/ml)
Ejemplo 3	0	0	0
	4	322	640
	10	422	2.900
	20	457	7.300
	40	488	16.800
	90	506	41.700
	1200	507	603.900
Control 3B (fármaco 3 cristalino)	0	0	0
	4	274	550
	10	266	2.200
	20	338	5.200
	40	289	11.500
	90	300	26.200
	1200	303	360.900

Las concentraciones de fármaco obtenidas en estas muestras se utilizaron para determinar los valores de $C_{máx90}$ y AUC_{90}. Los resultados se muestran en la Tabla 11. Como puede observarse de los datos, el ejemplo 3 proporcionó una $C_{máx90}$ que era 1,5 veces la de sólo el fármaco 3 cristalino (control 3B) y un AUC_{90} que era 1,6 veces la de sólo el fármaco 3 cristalino.

Tabla 11

Muestra	$C_{máx90}$ (μg/ml)	AUC_{90} min*μg/ml
Ejemplo 3	506	41.700
Control 3B (fármaco 3 cristalino)	338	26.200

Los términos y expresiones que se han empleado en la memoria anterior se utilizan en la misma como términos descriptivos y no limitativos, y no existe intención, en el uso de dichos términos y expresiones, de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, reconociéndose que el alcance de la invención está definido y limitado sólo por las siguientes reivindicaciones.

A lo largo de esta memoria, se refieren diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en su totalidad se incorporan a la presente memoria como referencia a su aplicación con cualquier fin.

264
264

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

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:

(a) un sólido que comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración;

(b) estando presente el citado polímero potenciador de la concentración en la citada composición en una cantidad suficiente para que la citada composición proporcione una concentración potencitada del citado fármaco de baja solubilidad en un entorno de uso respecto a una primera composición de control constituida esencialmente por una mezcla de una cantidad equivalente del citado fármaco en forma cristalina y una cantidad equivalente del citado polímero potenciador de la concentración; y

(c) en la que al menos una porción del citado fármaco está presente en regiones ricas en fármaco, y las citadas regiones ricas en fármaco están intercaladas a lo largo de regiones pobres en fármaco ricas en polímero, y en la que al menos un 20% en peso del citado fármaco de baja solubilidad está en un estado semiordenado.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la citada composición mejora la estabilidad respecto a una segunda composición de control constituida esencialmente por dispersión sólida amorfa de una cantidad equivalente del citado fármaco y una cantidad equivalente del citado polímero potenciador de la concentración, siendo el citado fármaco en la citada segunda composición de control al menos un 90% en peso amorfo.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el citado fármaco en el citado estado semiordenado exhibe al menos uno de:

(a) un patrón de difracción de rayos X en polvo que es diferente del patrón de difracción de rayos X en polvo de la citada primera composición de control, en el que al menos un pico presente en el citado patrón de difracción de la citada primera composición de control no está presente en el citado patrón de difracción del citado fármaco en la citada composición;

(b) un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene al menos un pico que tiene una anchura total a mitad de altura de al menos 1,1 veces la de un pico equivalente exhibido por el citado fármaco en la citada primera composición de control;

(c) una temperatura de transición vítrea que es diferente de la temperatura de transición vítrea de la citada segunda composición de control; estando constituida esencialmente la citada segunda composición de control por una dispersión sólida amorfa de una cantidad equivalente del citado fármaco y una cantidad equivalente del citado polímero potenciador de la concentración, siendo el citado fármaco en la citada segunda composición de control al menos un 90% en peso amorfo; y

(d) un inicio o máximo de la endotermia de fusión que está a una temperatura inferior al inicio o máximo de la endotermia de la mezcla fundida del citado fármaco en la citada primera composición de control.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el citado fármaco tiene una temperatura de fusión T_m medida en Kelvin y una temperatura de transición T_g medida en Kelvin, y T_m/T_g es al menos 1,3.

5. La composición de la reivindicación 1, en la que al menos un 40% en peso del citado fármaco está en el citado estado semiordenado.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que las citadas regiones ricas en fármaco tienen un tamaño característico en su dimensión menor de menos de aproximadamente 100 nm.

7. La composición de la reivindicación 1, en la que la citada concentración potenciada se caracteriza al menos por uno de:

(a) una concentración disuelta máxima del citado fármaco en el citado entorno de uso que es al menos 1,25 veces la proporcionada por la citada primera composición de control;

(b) un área de disolución bajo la curva de concentración frente al tiempo durante un periodo de al menos 90 minutos que es al menos 1,25 veces la proporcionada por la citada primera composición de control; y

(c) una biodisponibilidad relativa de al menos 1,25 respecto a la citada primera composición de control.

8. La composición de la reivindicación 2, en la que la citada estabilidad mejorada se caracteriza por al menos uno de:

(a) una velocidad de cristalización que es menor de un 90% de la velocidad de cristalización del citado fármaco en la citada segunda composición de control;

(b) un grado relativo de mejora de la estabilidad química de al menos 1,25 veces respecto a la citada segunda composición de control; y

(c) un grado relativo de mejora en la estabilidad del rendimiento de la disolución de al menos 1,25 veces respecto a la citada segunda composición de control.

9. Un proceso para formar una composición de control que comprende:

(a) formar una dispersión amorfa que comprende un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración;

(b) tratar la citada dispersión amorfa para aumentar la movilidad del citado fármaco en la citada dispersión amorfa mediante al menos uno de (1) calentar la citada dispersión y (2) exponer la citada dispersión a un agente potenciador de la movilidad; y

(c) convertir al menos un 20% en peso del citado fármaco de baja solubilidad a un estado semiordenado.

10. El proceso de la reivindicación 9, en el que la citada etapa de tratar la citada dispersión comprende tanto calentar la citada dispersión como exponer la citada dispersión al citado agente potenciador de la movilidad.

11. El proceso de la reivindicación 9, en el que el citado agente potenciador de la movilidad es un vapor.

12. El proceso de la reivindicación 9, en el que la citada dispersión se calienta a una temperatura T tal que T_g/T sea menor o igual aproximadamente a 1,0, siendo la citada T_g la temperatura de transición vítrea de la citada dispersión sólida amorfa en presencia del citado agente potenciador de la

movilidad, y la citada T y la citada T_g se miden en Kelvin.

13. El proceso de la reivindicación 9, en el que la velocidad máxima de conversión del citado fármaco del estado amorfo a semiordenado tiene un valor de al menos aproximadamente un 0,25% en peso por hora.

14. El proceso de la reivindicación 9, en el que al menos un 40% en peso del citado fármaco se convierte al citado estado semiordenado en 48 horas.

15. Una composición formada mediante el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 9-14.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE FÁRMACOS SEMIORDENADOS Y POLÍMEROS

Resumen de la Invención

Una composición sólida de un fármaco de baja solubilidad y un polímero potenciador de la concentración tiene una porción del fármaco en un estado semiordenado.

~~270~~

270

Figura 1

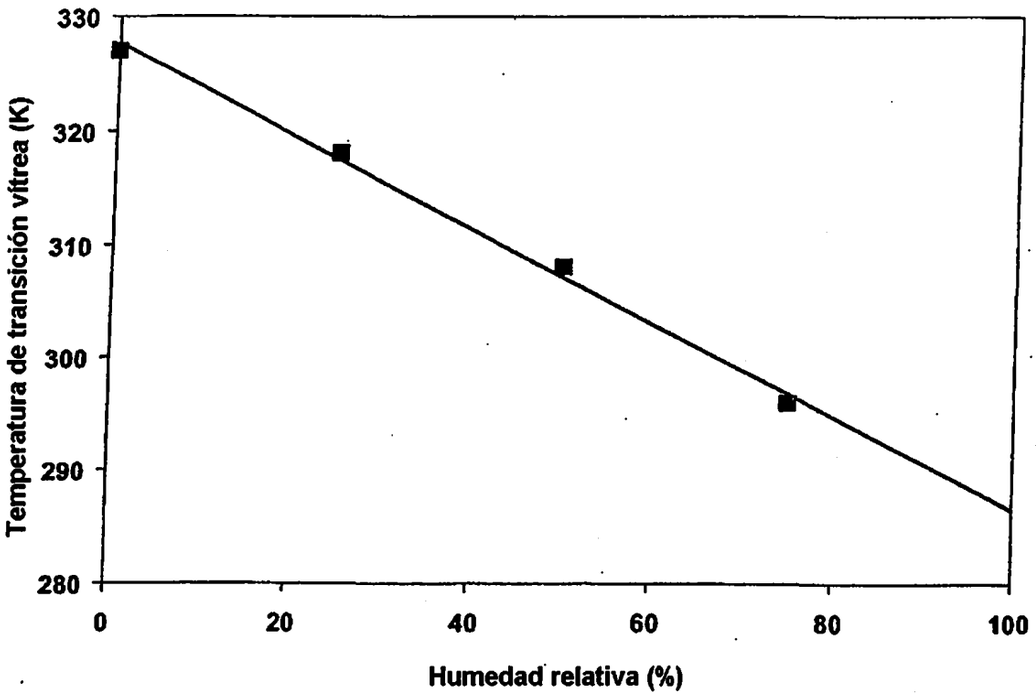
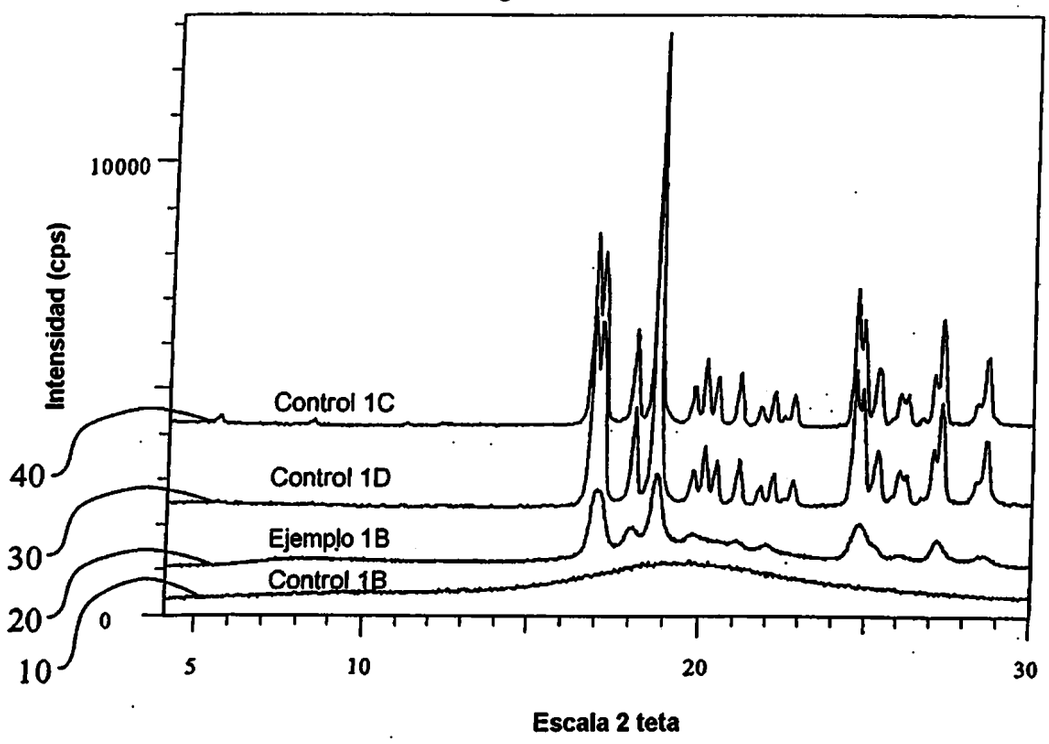


Figura 2


10000
Intensidad (cps)
Control 1C
Control 1D
Ejemplo 1B
Control 1B
40
30
20
10
0
5
10
20
30
Escala 2 teta

272

Figura 3

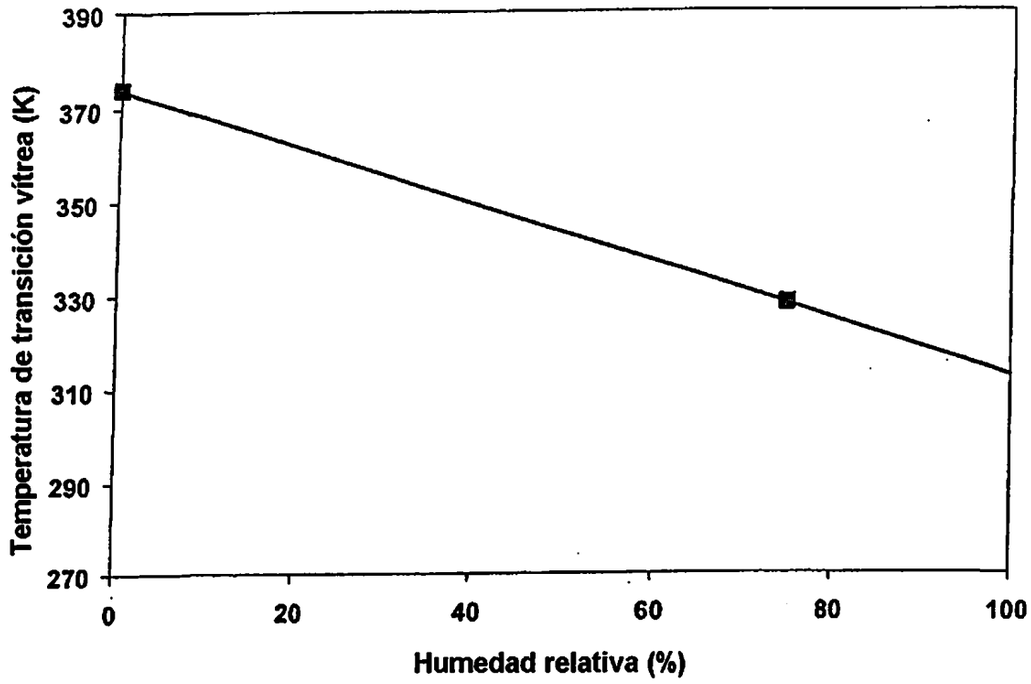

390
370
350
330
310
290
270
Temperatura de transición vítrea (K)
0
20
40
60
80
100
Humedad relativa (%)

Figura 4

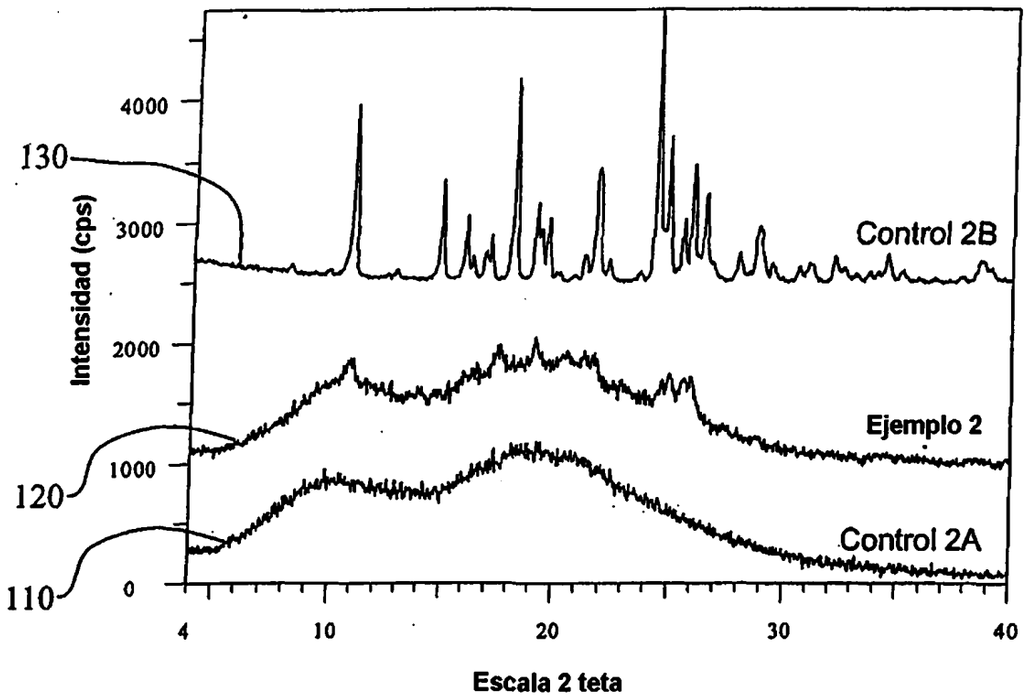

4000
3000
2000
1000
0
Intensidad (cps)
130
120
110
Control 2B
Ejemplo 2
Control 2A
4
10
20
30
40
Escala 2 teta

Figura 5

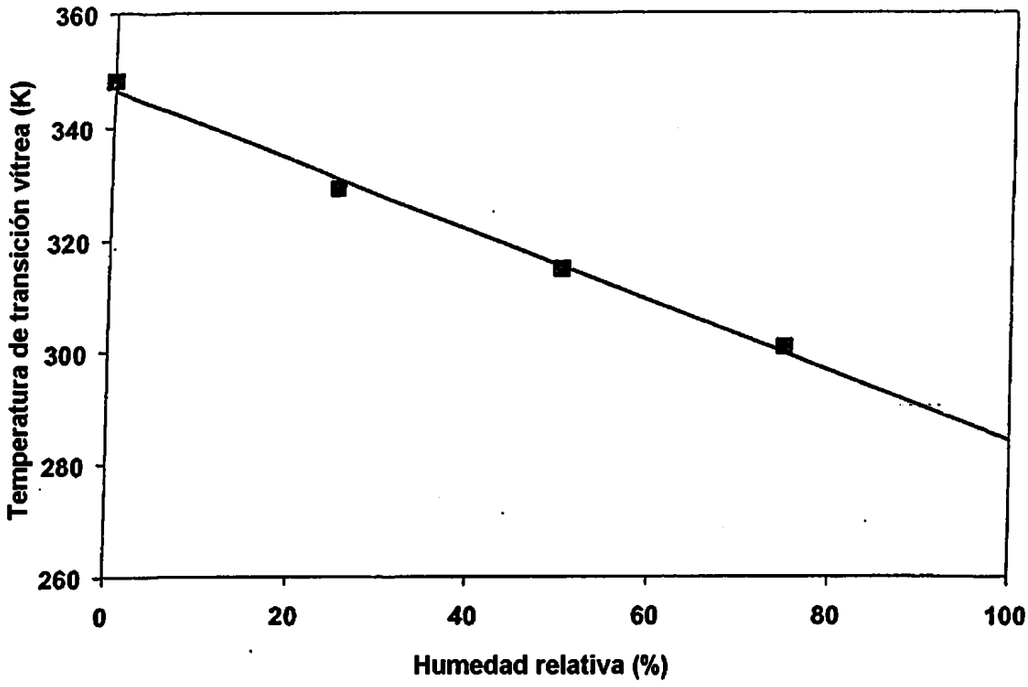

360
340
320
300
280
260
Temperatura de transición vítrea (K)
0
20
40
60
80
100
Humedad relativa (%)

Figura 6

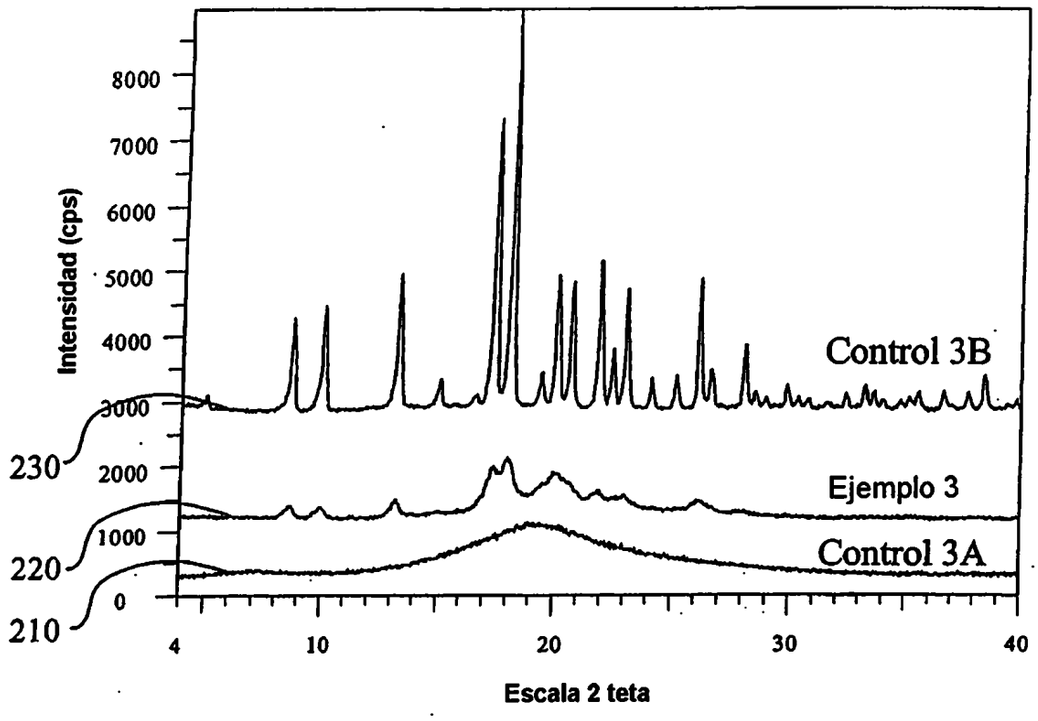
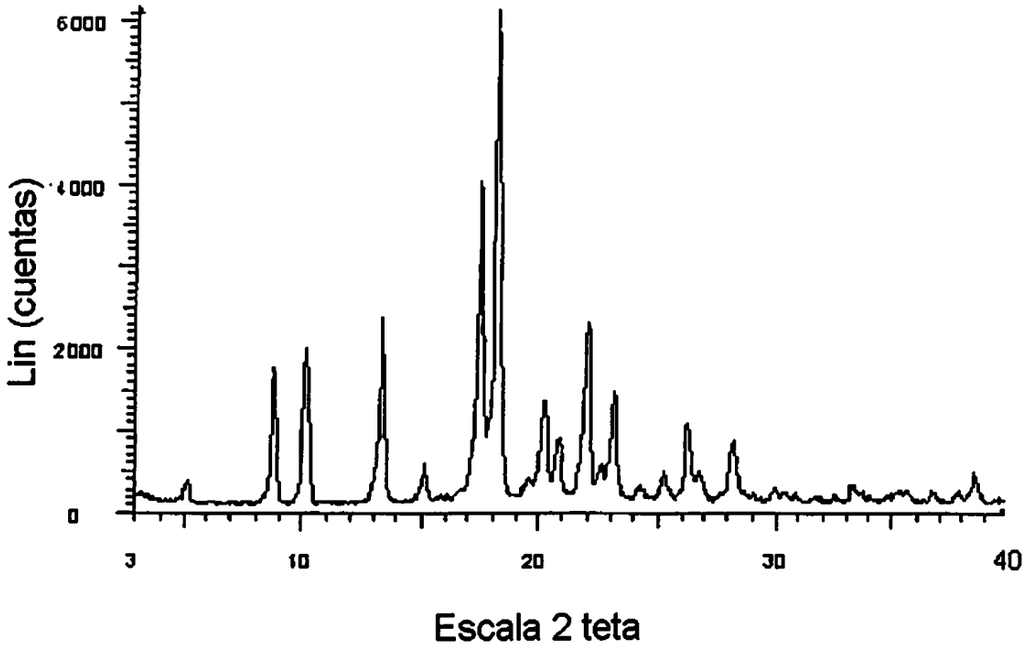

Intensidad (cps)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
230
220
210
Control 3B
Ejemplo 3
Control 3A
4
10
20
30
40
Escala 2 teta

Figura 7



277

277

Figura 8

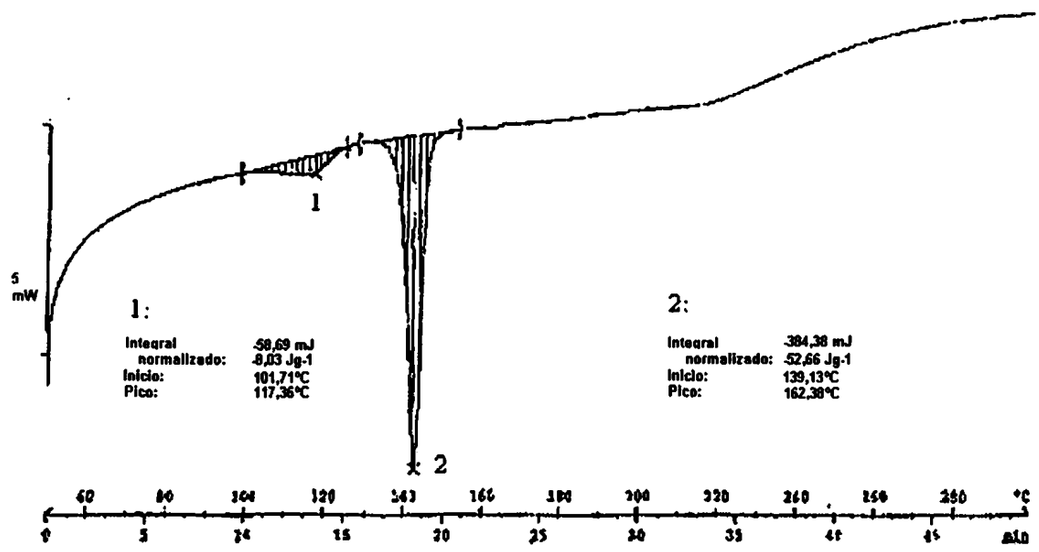


Figura 9

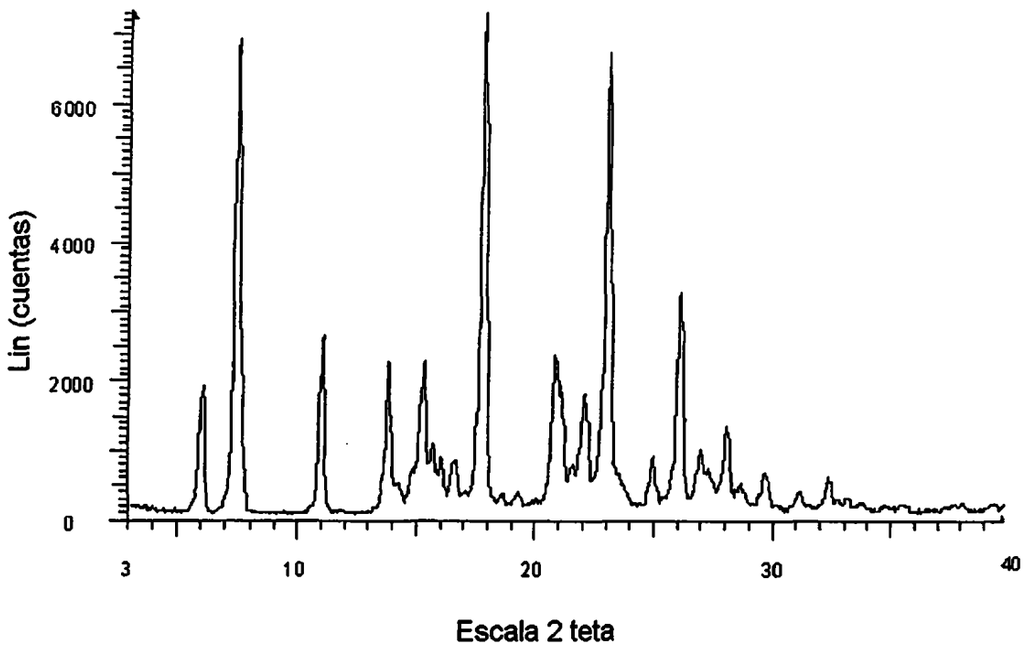


Figura 10

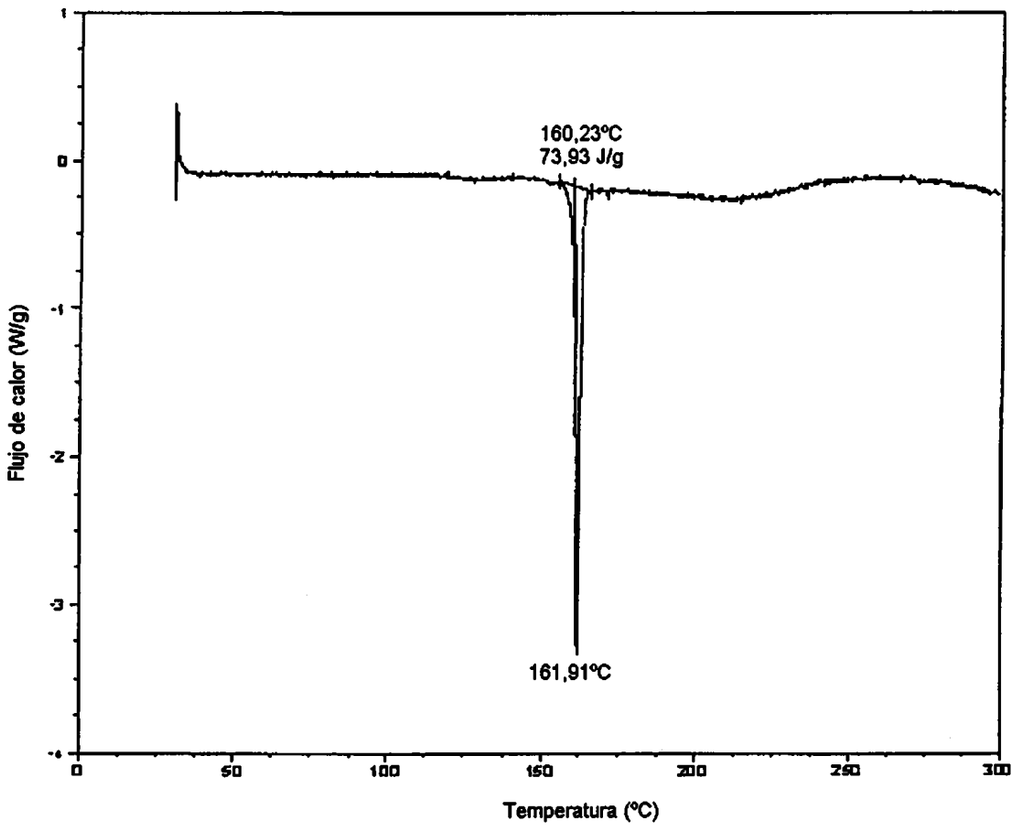
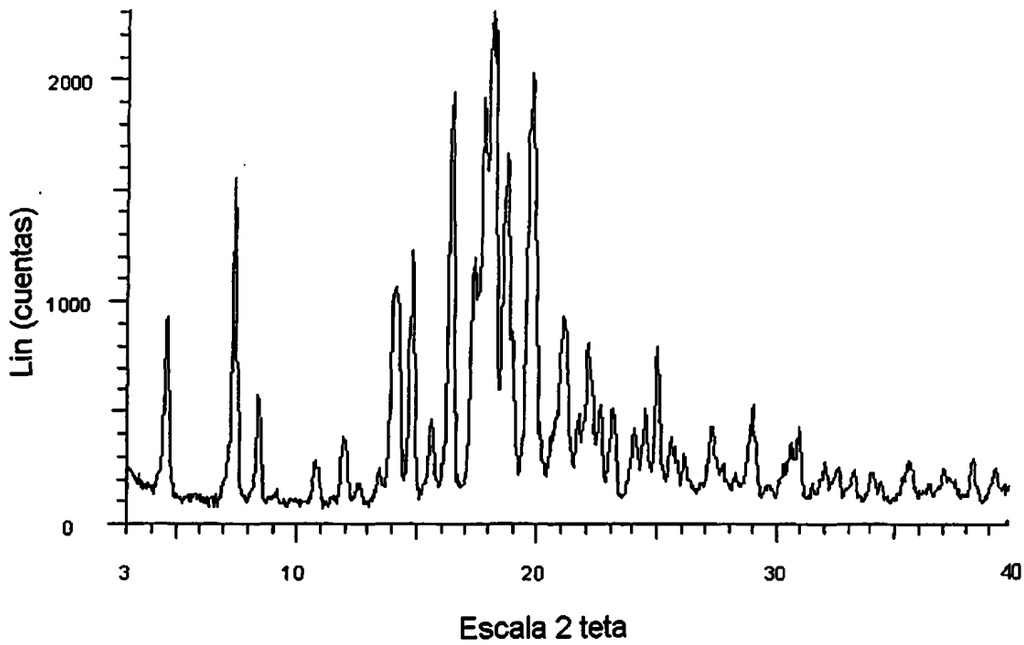

160,23°C
73,93 J/g
161,91°C
Flujo de calor (W/g)
Temperatura (°C)
1
0
-1
-2
-3
-4
0
50
100
150
200
250
300

Figura 11



281

Figura 12

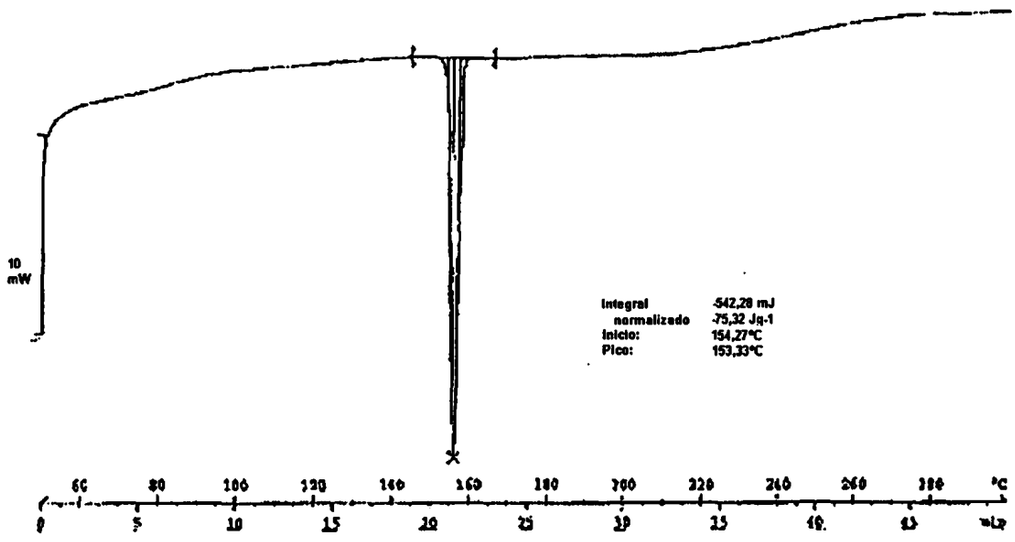
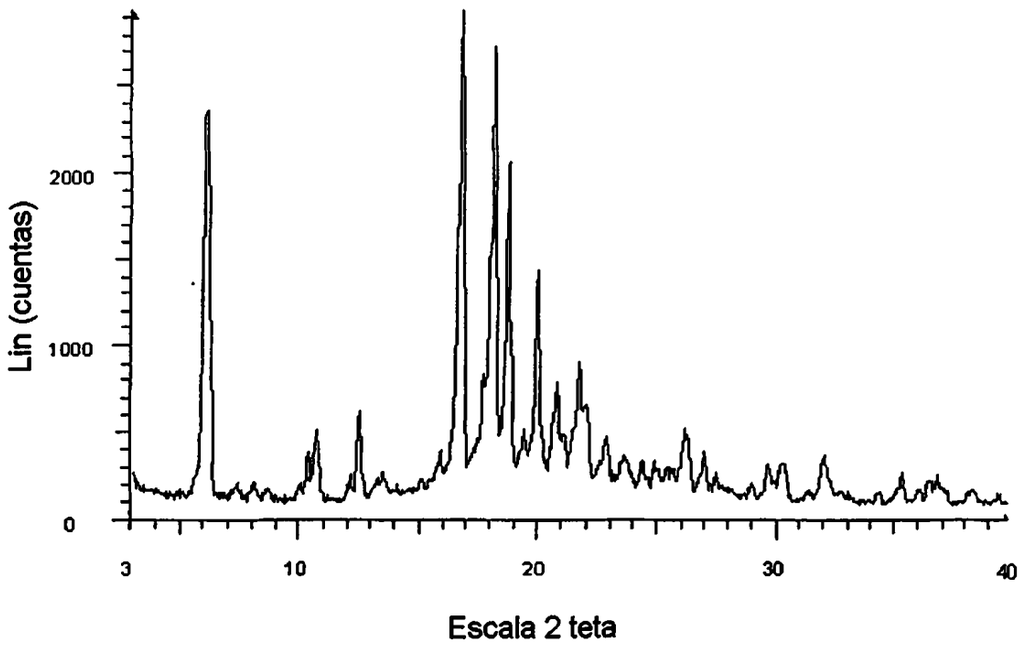


Figura 13



283

Figura 14

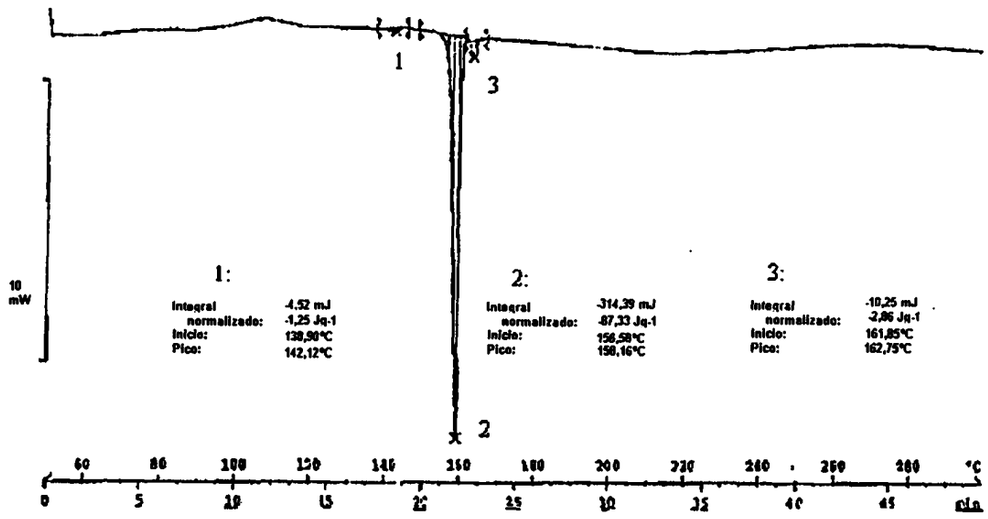


Figura 15

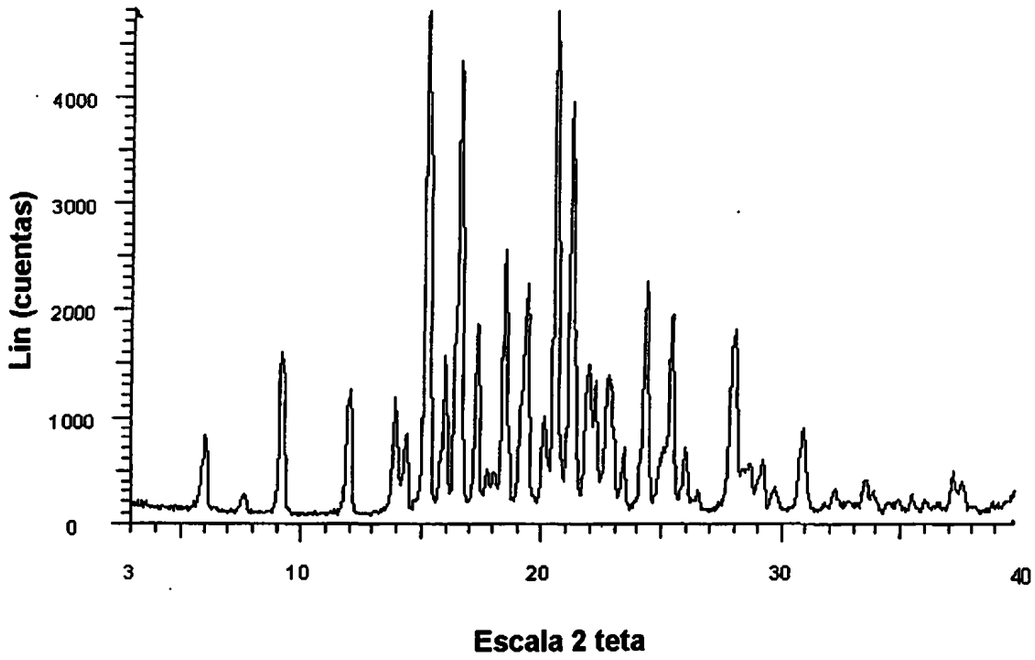


Figura 16

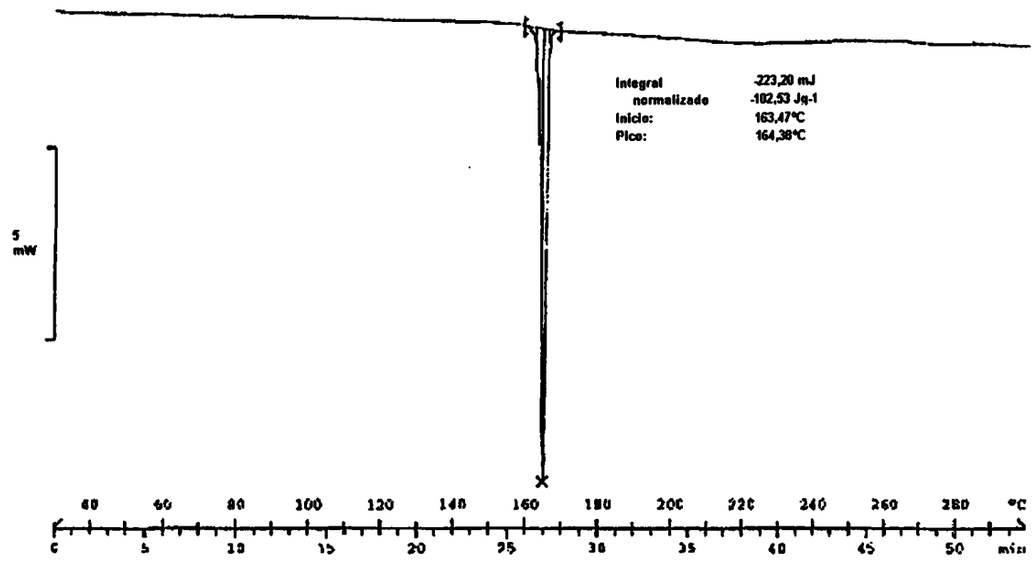

Integral
normalizado
Início:
Pico:
-223,20 mJ
-102,53 Jg-1
163,47°C
164,38°C
5
mW
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
°C
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
min

Figura 17

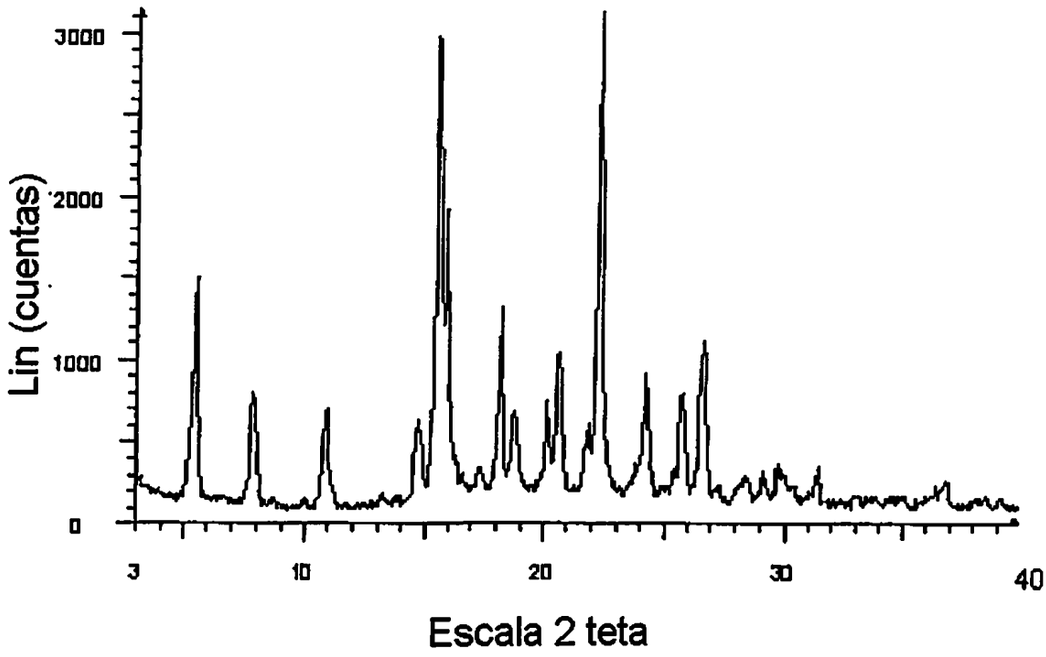


Figura 18

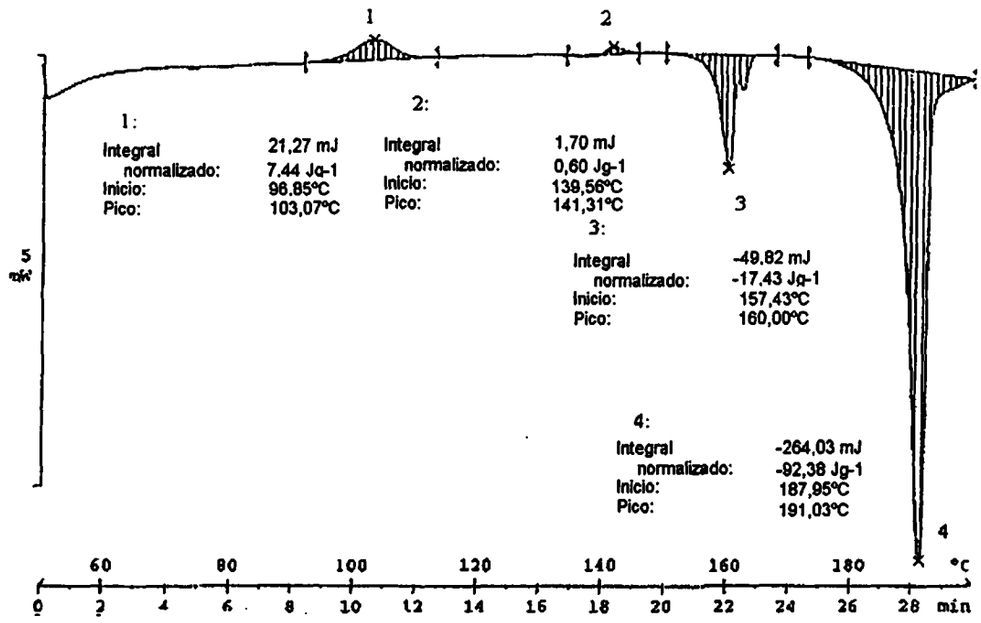
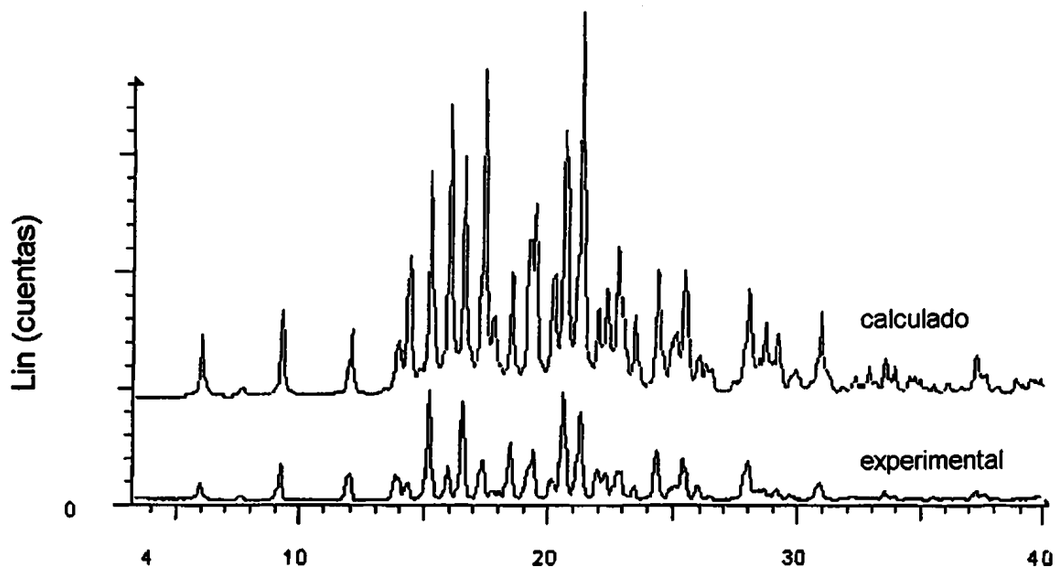

1
2
3
4
1:
Integral 21,27 mJ
normalizado: 7,44 Jg-1
Inicio: 98,85°C
Pico: 103,07°C
2:
Integral 1,70 mJ
normalizado: 0,60 Jg-1
Inicio: 139,56°C
Pico: 141,31°C
3:
Integral -49,82 mJ
normalizado: -17,43 Jg-1
Inicio: 157,43°C
Pico: 160,00°C
4:
Integral -264,03 mJ
normalizado: -92,38 Jg-1
Inicio: 187,95°C
Pico: 191,03°C
5
mW
60 80 100 120 140 160 180 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 min

Figura 19



Escala 2 teta

Figura 20

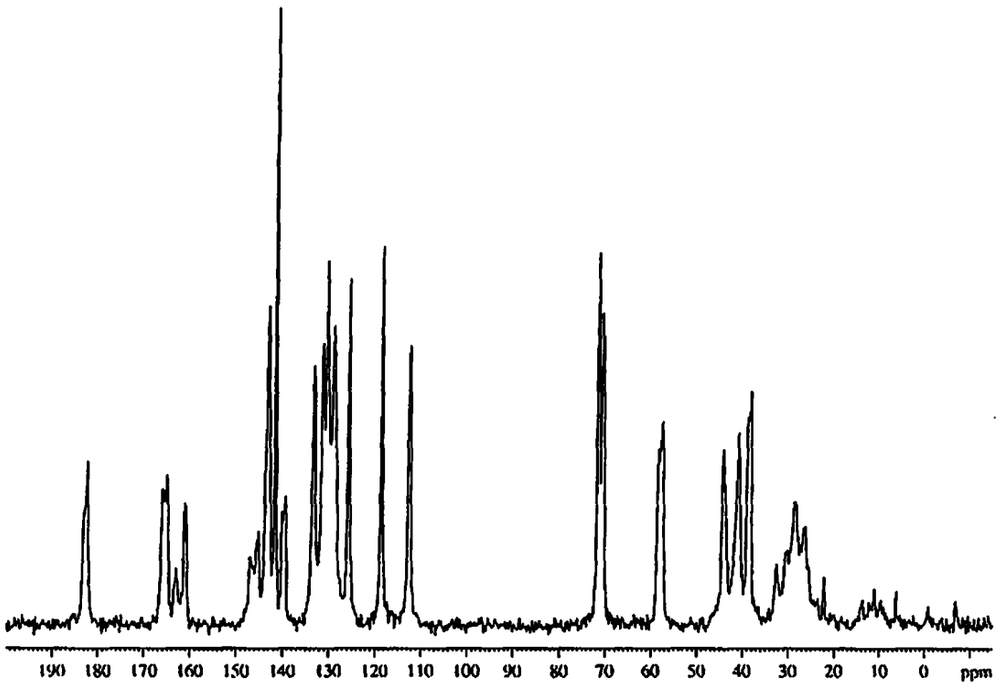

190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

Figura 21

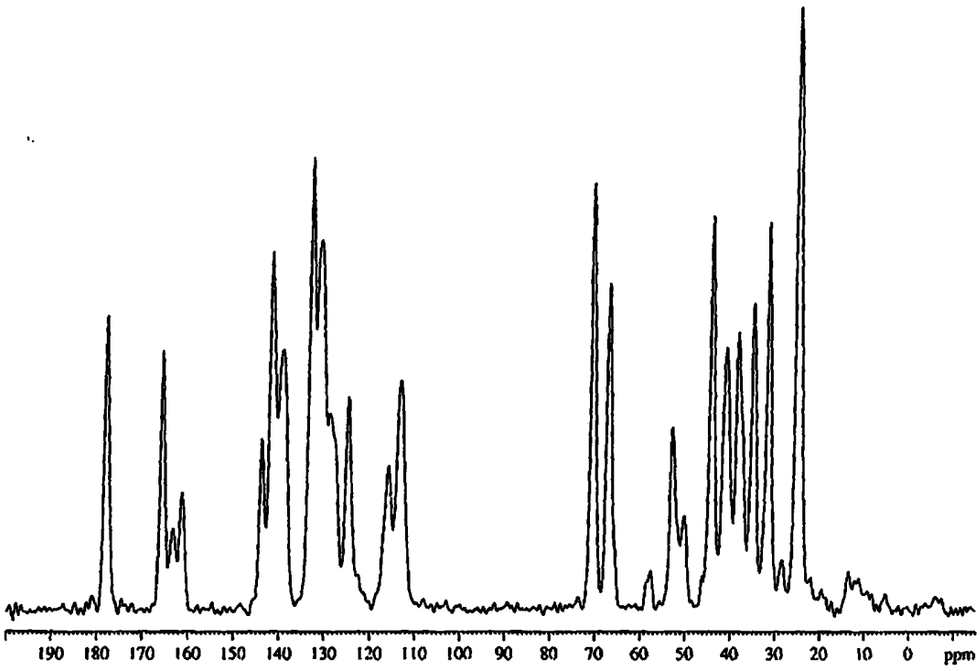
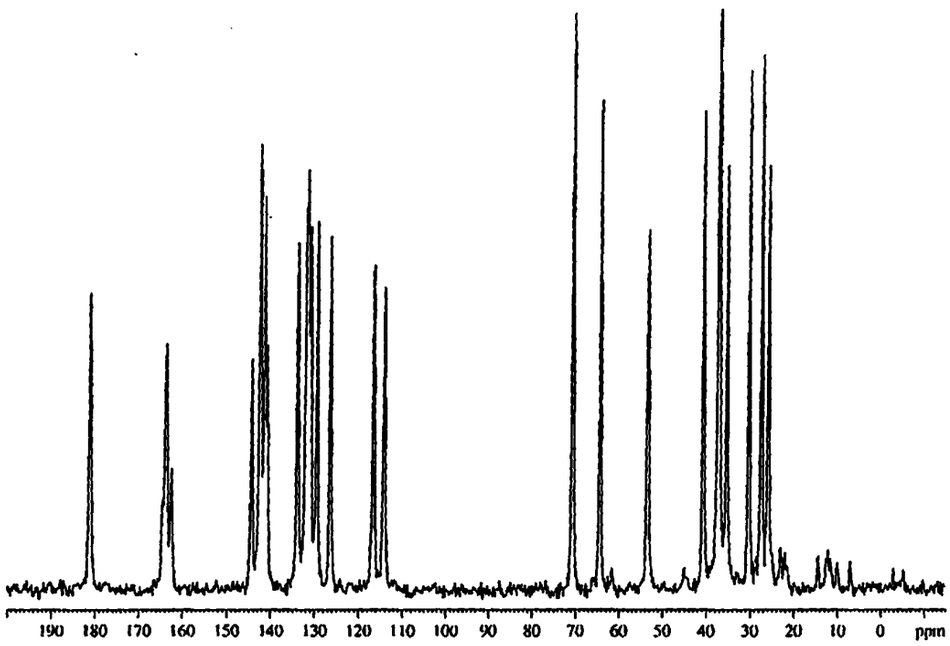

190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

Figura 22


190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 ppm

292

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
Lumb, J. Trevor
URQUHART-DYKES & LORD
30 Welbeck Street
London W1 G8ER
Gran Bretaña.

Fecha de envío: 21.09.2004
Referencia del solicitante o representante: 11847/7/700096
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03465
Fecha de presentación internacional: 31.07.2003
Fecha de prioridad: 12.08.2002
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Ruiz Fernandez, J.
Tel: + 49 89 2399-7960

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: 11847/7/700096
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03465
Fecha de presentación internacional: 31.07.2003
Fecha de prioridad: 12.08.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC: A61K9/14
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 4 hojas, incluyendo esta cubre hoja.
__ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:
I. X Base para el reporte
II. _ Prioridad
III._ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
IV. _ Falta de unidad inventiva
V. X Declaración razonada según artículo 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
VI _ Ciertos documentos citados
VII _ Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII _ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 08.09.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 21.09.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

~~295~~
295

Funcionario Autorizado: Villa Riva, A.
Tel: +49 89 2399-8404

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03465

I. **Base del reporte**

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-87 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-15 tal como se presentó originalmente

Dibujos

1/22-22/22 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó

☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).
(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL– HOJA SEPARADA

Solicitud internacional No. PCT/IB03/03465

Con Referencia al Ítem V

Declaración razonada con relación a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan esa declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP 1 269 994 A, que revela composiciones de ziprasidona, inhibidores CETP, inhibidores CCR1 y otras drogas de baja solubilidad y polímeros que mejoran la concentración, junto con los procesos para prepararlos; algunos parágrafos [195]-[196] y [206] también destacan la exposición de la droga del polímero en dispersión al vapor de un agente que favorece cambios en la estructura cristalina, así como la distribución de la droga y del polímero en diferentes capas.

D2: WO02 11 710 A, que revela dispersiones homogéneas amorfas sólidas secas pulverizadas de inhibidores CETP en un polímero que mejora la concentración.

D3: WO 01 68 092 A, que revela dispersiones sólidas amorfas de inhibidores de fosforilasa de glicogen y un polímero que mejora la concentración.

D4: WO 01 47 495 A, que revela composiciones que comprenden drogas de baja solubilidad bien sea en forma cristalina o amorfa y polímeros que mejoran la concentración4.

El documento D1 intermedio relevante potencialmente se cita conforme a las Reglas 70.10 y 64.3 PCT.

Los documentos D2-D4 se consideran como los más cercanos a la técnica anterior referente al asunto materia de las reivindicaciones 1-15 puesto que todos revelan la combinación de drogas de baja solubilidad con los denominados "polímeros que mejoran la concentración" con el ánimo de lograr una biodisponibilidad mejorada.

El asunto materia de las reivindicaciones 1-15 difiere de éstos en que la droga se especifica como morfología semiordenada y en que la distribución de la droga y el polímero no es homogénea. Estas características no se conocen ni sugieren en los ítems de la técnica anterior.

El asunto de las reivindicaciones 1-15 parece por consiguiente ser nuevo (Artículo 33(2) PCT) e involucra un paso inventivo (Artículo 33(3) PCT).

Surgen algunos problemas de claridad (Artículo 6 PCT) a partir de la utilización de la expresión "equivalente" en las reivindicaciones 1-3, y de la utilización de los parámetros funcionales en las reivindicaciones 7, 8 actuales.

PATENT COOPERATION TREATY

300

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Lumb, Trevor J.
URQUHART-DYKES & LORD
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	21.09.2004
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
11847/7/700096	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB 03/03465	31.07.2003	12.08.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

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

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

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

4. **REMINDER**

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

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

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

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

JN		PA
CM		
DY		6
AS		

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ruiz Fernandez, J

Tel. +49 89 2399-7960

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 11847/7/700096	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/IB 03/03465	International filing date *(day/month/year)* 31.07.2003	Priority date *(day/month/year)* 12.08.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K9/14		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

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

   - I ☒ Basis of the opinion
   - II ☐ Priority
   - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
08.09.2003	21.09.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Villa Riva, A Telephone No. +49 89 2399-8404

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

302

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/IB 03/03465

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-87 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

Drawings, Sheets

1/22-22/22 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

   These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

   ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).

   ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).

   ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

   ☐ contained in the international application in written form.

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

   ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

   ☐ the description, pages:

   ☐ the claims, Nos.:

   ☐ the drawings, sheets:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/IB 03/03465

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

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

6. Additional observations, if necessary:

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:
D1: EP 1 269 994 A, disclosing compositions of ziprasidone, CETP-inhibitors, CCR1-inhibitors and other low-solubility drugs and concentration-enhancing polymers and processes to prepare them; some paragraphs [195]-[196] and [206] also hint to the exposition of the dispersion polymer-drug to vapour of an agent which favours changes in the crystalline structure and to the distribution of drug and polymer in different layers.
D2: WO02 11 710 A , disclosing solid amorphous homogeneous spray-dried dispersions of CETP-inhibitors in a concentration enhancing polymer
D3: WO 01 68 092 A, disclosing amorphous solid dispersions of glycogen phosphorylase inhibitors and a concentration-enhancing polymer.
D4: WO 01 47 495 A , disclosing compsitions comprising low-solubility drugs either in a crystalline or amorphous form and concentration-enhancing polymers.

The potentially relevant intermediate document D1 is quoted according to Rules 70.10 and 64.3 PCT.

The documents D2-D4 are regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-15, since they all disclose the combination of low solubility drugs with so-called "concentration enhancing polymers) with the aim of achieveing an improved bioavailability.
The subject-matter of claims 1-15 differs from these in that the drug is specified to be in a semi-ordered morphology and that the distribution of drug and polymer is not homogeneous. These features are not known nor suggested in the prior art items.
The subject-matter of claims 1-15 appears therefore to be new (Article 33(2) PCT) and involving an inventive step (Article 33(3) PCT).

Some clarity problems (Art. 6 PCT) arise from the use of the expression "equivalent" in claims 1-3, and the use of functional parameters in present claims 7,8.

305

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/03465

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/14 A61K9/16

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	EP 1 269 994 A (PFIZER) 2 January 2003 (2003-01-02) claims examples page 10, line 17 - line 32 page 87, line 32 -page 90, line 2 page 93, line 38 - line 58	1-15
A	WO 02 11710 A (PFIZER) 14 February 2002 (2002-02-14) claims 1,5-7,10-20 page 101, line 25 -page 102, line 15 page 110, line 21 - line 36 examples	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 November 2003	27/11/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Scarponi, U

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/03465

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 68092 A (PFIZER) 20 September 2001 (2001-09-20) cited in the application claims	1-15
A	WO 01 47495 A (PFIZER) 5 July 2001 (2001-07-05) claims	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 03/03465

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1269994	A	02-01-2003	BR	0202375 A	01-04-2003
			CA	2391078 A1	22-12-2002
			EP	1269994 A2	02-01-2003
			JP	2003026607 A	29-01-2003
			US	2003072801 A1	17-04-2003
WO 0211710	A	14-02-2002	AU	2914202 A	18-02-2002
			BG	107456 A	30-09-2003
			BR	0112828 A	01-07-2003
			CA	2417755 A1	14-02-2002
			EP	1305007 A2	02-05-2003
			HU	0300676 A2	28-08-2003
			WO	0211710 A2	14-02-2002
			NO	20030506 A	31-01-2003
			US	2003186952 A1	02-10-2003
			US	2002103225 A1	01-08-2002
WO 0168092	A	20-09-2001	AU	4097801 A	24-09-2001
			CA	2403233 A1	20-09-2001
			EP	1263433 A2	11-12-2002
			WO	0168092 A2	20-09-2001
			JP	2003526666 T	09-09-2003
			US	2003185891 A1	02-10-2003
			US	2001053791 A1	20-12-2001
WO 0147495	A	05-07-2001	AU	1409101 A	09-07-2001
			BG	106764 A	31-03-2003
			BR	0016555 A	17-09-2002
			CA	2395331 A1	05-07-2001
			CN	1402629 T	12-03-2003
			CZ	20022047 A3	17-09-2003
			EE	200200357 A	15-10-2003
			EP	1239835 A1	18-09-2002
			HU	0204372 A2	28-05-2003
			WO	0147495 A1	05-07-2001
			JP	2003518485 T	10-06-2003
			NO	20022998 A	15-08-2002
			TR	200201617 T2	21-10-2002
			US	2002006443 A1	17-01-2002

300

SUPERINTENDENCIA DE COMERCIO
Radicacion : 05012265 00000000 Folios: 307
Fecha (AMD): 2005-02-18 17:11:07
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ 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 identificacion del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 309

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PFIZER PRODUCTS INC.

Oficio N° 12310

ASUNTO:	Radicación N°	05-12265
	Solicitud internacional	PCT/IB2003/003465
	Fecha inicio fase nacional	12/03/2005
	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).

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

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

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

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