



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-96376

SOLICITUD DE PATENTE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS SECADAS POR ATOMIZACION

SOLICITANTE: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

**DIRECCIÓN: One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, pennsylvania
19101, Estados Unidos de América**

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 25 de septiembre de 2006

P2006/000169

S.S.

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096376-00000-0000
Fec: 2006-09-25 16:44:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION
Folios: 57

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ENTRADA EN FASE NACIO

Rad: 06-096376-00000-0000

Fec: 2006-09-25 16:44:14 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTES

Eve: 379 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 57

30-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

30/10/06

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania 19101 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

Vlasios ANDRONIS

Rennan PAN

Kamlesh Kamleshchandra PATEL

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/010350

Fecha Marzo 28, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/097077

Fecha Octubre 20, 2005

5

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS SECADAS POR ATOMIZACION

6

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16, 31/47

7

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 30, 2004

(31) Número de Solicitud

60/557.571

8

Comprobante de pago No. 06 -72,733

Fecha Septiembre 20, 2006

10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Copia simple ver expediente No. 06-045.057
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA: 
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/010350

**Vlasios ANDRONIS,
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Grecia**

**Rennan PAN,
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China**

**Kamlesh Rameshchandra PATEL
709 Swedeland Road
King of Prussia, PA 19406
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense**

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096376-00000-0000
Fec: 2006-09-28 16:44:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Evs: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096376-00000-0000
Fec: 2006-09-28 16:44:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE VII
Evs: 378 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 57

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,733
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198830	20/09/2006	4,848,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

PODER DE REPRESENTACION

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

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

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

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

Es traducción fiel del Inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C
Marlen Neira C

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

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

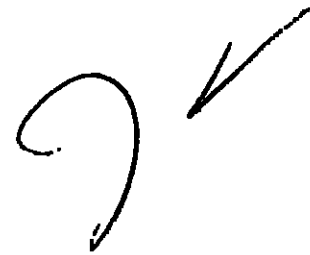
CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

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

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, 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:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/097077 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/16, 31/47

(21) International Application Number:
PCT/US2005/010350

(22) International Filing Date: 28 March 2005 (28.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/557,571 30 March 2004 (30.03.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadelphia, PA 19101 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): ANDRONIS, Vlasios [GR/US]; GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). PAN, Reunan [CN/US]; GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US). PATEL, Kamlesh, Rameshchandra [US/US]; GlaxoSmithKline, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agents: STEIN-FERNANDEZ, Nora et al.; Glaxo-SmithKline, Corporate Intellectual Property, UW2220, 709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA 19406-0939 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following designations: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

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

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

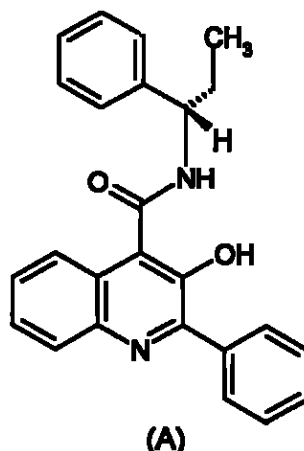
(54) Title: SPRAY DRIED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention relates to novel compositions containing the NK₂ receptor antagonist tilmintant which compositions have enhanced bioavailability. In addition, the invention relates to processes for the preparation and to uses of the compositions in therapy.

Spray Dried Pharmaceutical Compositions

The present invention relates to novel compositions containing the NK₃ receptor antagonist tainetant which compositions have enhanced bioavailability. In addition, the invention relates to processes for the preparation and to uses of the compositions in therapy.

Tainetant, (S)-(-)-N-(α -ethylbenzyl)-3-hydroxy-2-phenylquinoline-4-carboxamide, (alternatively 3-hydroxy-2-phenyl-N-[(1S)-1-phenylpropyl]-4-quinolinecarboxamide), has the chemical structure (A).



Tainetant, its preparation and its use in the treatment of pulmonary disorders, disorders of the central nervous system and neurodegenerative disorders are disclosed in published International Patent application WO 95/32948. Published International Patent applications WO 97/19927, WO 97/19928, WO 98/14198 and WO 02/094187 disclose additional therapeutic utilities for tainetant, pharmaceutically acceptable salts and processes for its preparation. The above-mentioned patent applications are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

Tainetant has low aqueous solubility (approximately 0.03 mg/ml at pH 1 and 0.001 mg/ml, at pH 7.0). Typically drugs with low aqueous solubility are absorbed slowly

across the walls of the gastrointestinal tract (GIT) due to poor dissolution of the solid in the GIT leading to a small diffusive driving force.

There are a number of different methods employed to improve absorption of a particular drug substance. It may be possible to develop so-called prodrugs or salts of the active agent, i.e. more soluble derivatives, by attaching a solubilizing group (e.g. phosphate, succinate or polyethylene glycol) to the drug, thereby taking advantage of the high solubility and dissolution rate of the derivative prodrug/salt. Alternatively, it is known to use physical formulation methods, such as use of amorphous drug or dispersion in a soluble carrier to increase the dissolution rate of the drug product and hence the absorption rate (J.H. Fincher, *J. Pharm. Sci.*, 1968, 57, 1825 and G.L. Amidon *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1980, 12, 1363).

A further alternative is to decrease the particle size of the drug. Decreasing the particle size increases the surface area of the drug particle, thereby increasing its dissolution rate.

A variety of processes have been developed to prepare fine particles of drug substance. Typically, dry milling techniques are used for the preparation of particulate medicaments (see E.L. Parrott, *J. Pharm. Sci.*, 1974, 63, 813). Air jet milling and fluid energy milling (micronising) have been favoured because of the reduced risk of introducing contamination from mill materials. More recently, particles having a size of less than 1 μm have been obtained using wet milling processes. For example, published European Patent application EP-A-0 262 580 describes the use of wet milling techniques to prepare compositions containing benzoyl urea derivatives in which the average particle size is 1 μm or less. Provision of the fine particles is said to improve the absorbability from the GIT of the poorly water soluble benzoyl urea compounds thereby increasing their bioavailability. Published European Patent application EP-A-0 489 289 describes a wet milling procedure for preparing particles of a crystalline drug substance, which particles have a surface modifier adsorbed on the surface in an amount sufficient to maintain an 'effective average particle size' of less than about 400 nm.

Aqueous dispersions obtained from wet milling processes may be used directly as a therapeutic agent if prepared under conditions of appropriate hygiene, for example, by

using water and other components which meet Ph Eur/USP standards. For the preparation of formulations for use in human therapy, it is preferred that the aqueous dispersion is converted to a dried powder. This is suitably carried out by spray drying the resulting aqueous dispersion, typically collecting the product from the dryer using a cyclone separator. The resulting aqueous dispersion may also be spray granulated.

The objective of spray drying is to remove water from dispersions of drug particles so that the powder can be processed further to prepare capsules or tablet or other suitable oral dosage form. However, it is desirable that particles obtained from the spray dried powder are substantially the same size when dispersed in aqueous medium as the freshly-milled particles. If particles of the same size as the freshly-milled particles are obtained, it is referred to in the art (and hereinafter) as complete "recovery of particle size".

However, we have found that spray drying certain wet-milled dispersions of talnetant results in a poor recovery of particle size, i.e. a significant increase in particle size is seen when the spray dried particles are added to aqueous media.

We have discovered that spray drying wet-milled dispersions of talnetant containing suitable excipients addresses this problem, resulting in increased recovery of particle size and greatly improving bioavailability *in vivo*.

According to a first aspect, the invention provides a process for the preparation of a spray-dried composition, the composition comprising I) talnetant particles having a D_{V90} in the range from 0.1 to 2.0 μm , II) one or more ionic surfactant and III) one or more soluble carrier, the process comprising a) wet milling a dispersion of the solid talnetant particles until the D_{V90} is in the range from 0.1 to 2.0 μm , which dispersion comprises the one or more ionic surfactant and the one or more soluble carrier, then b) spray drying or spray granulating the resulting dispersion.

As used herein, the term D_{V90} means that no less than 90% of the particles have a volume mean diameter of D_V . Similarly D_{V50} and D_{V10} means that not less than 50% and 10% respectively have a volume mean diameter of D_V .

As used herein with reference to particle size, the term "volume mean diameter" (D_v) means,

$$D_v = \sqrt[3]{\frac{\sum nD^3}{\sum n}}$$

- 5 where, n is the number of particles and D is the diameter of the particles, in accordance with, E. L. Parrott., "Milling", Chapter 2, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed. Lachman et al., Third Edition, 1986, page 26.

- 10 Tainetant may be wet-milled in any suitable aqueous, non-aqueous or organic solvent (e.g. an oil). In an embodiment, tainetant is wet-milled in a water-based medium.

- Suitable milling apparatus for the preparation of compositions according to the present invention include, conventional wet bead mills such as those manufactured by Nylacast (available from Nylacast Components, 200 Hastings Road, Leicester, LE5
15 OHL, UK), Netzsch (available from Erich NETZSCH GmbH & Co. Holding KG Gebrüder-Netzsch-Straße 19, D-95100 Selb, Germany), Drals (available from Dralswerke, Inc, 40 Whitney Road, Mahwah, NJ 07430, USA) and others. Suitably, the milling chamber of the milling apparatus is lined with or constructed from an abrasion-resistant polymer material. The milling chamber of the milling apparatus may
20 be lined with or constructed from nylon. An example of a suitable milling chamber is described in International Patent Publication WO 02/00196.

- Suitable grinding media for use in the preparation of a pharmaceutical composition according to the present invention include glass beads and ceramic beads, for
25 example, those made from rare earth oxide materials. The diameter of said grinding media is for example within the range 0.1 mm to 3 mm, suitably within the range 0.3 mm to 0.8 mm. The density of said grinding media is for example greater than 3 gcm⁻³, suitably within the range 5 to 10 gcm⁻³.

- 30 Suitable spray drying and spray granulating techniques will be apparent to those skilled in the art (see for example, Gilbert S. Banker, "Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences", 1996 and references cited therein) and may be effected using a spray dryer, such as the Niro SD 6.3R Spray Dryer (Niro A/S,

Glaxo A/S, 2860 Søborg, Denmark), the Niro Mobile Minor, the Yamato GA-32 Spray Dryer (2-1-6 Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo, 103-8432, Japan) or a fluid bed granulator, such as the Glatt fluid bed granulator.

- 5 Particles prepared according to the present invention may be sized using conventional techniques known in the art, such as laser light diffraction and photon correlation spectroscopy. A suitable particle sizing apparatus is the Malvern Mastersizer 2000 (available from Malvern Instruments Ltd, Malvern, UK). A further suitable particle sizing apparatus is the Sympatec HELOS (available from Sympatec GmbH, System-Partikel-
10 Technik, Am Pulverhaus 1, D-38678 Clausthal-Zellerfeld, Germany). The Malvern Mastersizer 2000 and the Sympatec HELOS and their operation will be familiar to the skilled person with reference to their operating manuals.

- In an embodiment, the dispersion contains 5 to 50 % w/w of tainetant. In a further
15 embodiment, the dispersion contains 15 to 30 % w/w of tainetant.

- The ionic surfactant may be an anionic surfactant or a cationic surfactant. In an embodiment, the ionic surfactant is an anionic surfactant. In a further embodiment, the ionic surfactant is sodium lauryl sulfate or dioctyl sodium sulfosuccinate (doe usate
20 sodium). In a still further embodiment the ionic surfactant is sodium lauryl sulfate.

- In an embodiment, the concentration of surfactant in the spray dried composition is 0.5 to 3.0% by weight of tainetant. In an embodiment, the concentration of surfactant in the dispersion prior to spray drying is 0.05 to 5.0% by weight of dispersion, in a further
25 embodiment 0.05 to 2.0%.

- In an embodiment, the dispersion contains 0.001 to 0.1 moles of ionic surfactant per mole of tainetant. In a further embodiment, the dispersion contains 0.01 to 0.05 moles of surfactant per mole of tainetant.

- 30 In an embodiment the one or more soluble carrier is a soluble sugar. In an embodiment, the one or more soluble carrier is selected from the group consisting of mannitol, sorbitol, lactose, lactitol, xylitol, trehalose, dextrose, sucrose, maltose, fructose, maltitol, xylitol, erythritol, polydextrose, leomalt, cyclodextrin and starch. In a
35 further embodiment, the spray dried composition comprises one or more soluble

carrier selected from the group consisting of mannitol, lactose, erythritol, polydextrose, isomalt and lactitol.

5 In an embodiment, the concentration of the one or more soluble carrier in the spray dried composition is 10 to 75 % by weight of talnetant. The one or more soluble carrier may be added to the dispersion prior to wet milling. Alternatively, the one or more soluble carrier may be added to the wet milled dispersion before spray drying. In an embodiment, the concentration of the one or more soluble carrier in the dispersion prior to wet milling or after wet milling is 0.1 to 30% by weight of dispersion. In a further
10 embodiment, the concentration of the soluble carrier in the dispersion prior to wet milling or after wet milling is 5 to 15% by weight of dispersion.

In an embodiment, the spray-dried composition comprises one or more anti-agglomeration agents (for example polyvinyl pyrrolidone (PVP) or povidone,
15 hydroxypropyl methyl cellulose and hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylcellulose). In an embodiment, the concentration of the anti-agglomeration agent in the spray-dried composition is 2 to 10% by weight of talnetant. In an embodiment, the concentration of anti-agglomeration agent in the dispersion prior to spray drying is 0.1 to 10.0% by weight of dispersion, in a further embodiment 0.5 to
20 5.0%.

According to a second aspect, the invention provides a spray dried pharmaceutical composition comprising I) talnetant particles having a D_{v90} in the range from 0.1 to 2.0 μm , II) one or more ionic surfactant and III) one or more soluble carrier.
25

It will be appreciated that the embodiments described for the first aspect extend to this second aspect.

The spray-dried composition and dispersion (prior to wet milling or after wet milling)
30 may contain further suitable pharmaceutically acceptable excipients. Suitable excipients are described in the *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, 1986, published by The American Pharmaceutical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Examples of further excipients include stabilisers to maintain the particles in suspension.
35

The spray dried composition may be administered to the subject without further processing, however it will generally be formulated into other dosage forms in conjunction with further pharmaceutically acceptable excipients selected with regard to the desired dosage form. These further excipients will typically be added to the spray dried composition after spray drying. Therefore according to a third aspect there is provided a dosage form comprising a composition defined in the second aspect.

It will be appreciated that the embodiments described for the first and second aspects extend to this third aspect.

10

In an embodiment, the dosage form is administered orally. Oral administration will typically involve swallowing so that the compound enters the GIT. Dosage forms for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules (containing particulates, powders or non-aqueous suspension), sachets, vials, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders and liquid preparations (such as suspensions, emulsions and elixirs).

15

Oral dosage forms may contain further excipients such as binding agents (for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, starch, PVP, HPMC, and tragacanth); fillers (for example lactose, sugar, maize-starch, calcium phosphate, sorbitol and glycine); tableting lubricants (for example magnesium stearate); and disintegrants (for example starch, croscopolidone, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate and microcrystalline cellulose). In addition, the oral dosage form may contain preservatives, anti-oxidant, flavours, granulation binders, wetting agents and colorants.

20

In an embodiment, the dosage form for oral administration is a tablet. Tablets may be prepared using standard technology familiar to the formulation scientist, for example by direct compression, granulation, melt congealing and extrusion. The tablet may be coated or uncoated. The tablet may be formulated to be immediate or controlled release. Controlled release formulations include delayed-, sustained-, pulsed- or dual-release. Suitable tableting excipients are described in the *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, 1986, published by The American Pharmaceutical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Typical tableting excipients include: carriers [for example microcrystalline cellulose (Avicel PH 102)], lubricating agents (for example magnesium stearate), binding

25

30

35

agents, wetting agents, colorants, flavourings, glidants [for example Colloidal Silicon Dioxide (Cab-O-Sil M-5 P)] and disintegrants [for example croscopolidone (Polypiasdone XL)].

- 5 In a further embodiment the tablet consists of the excipients in composition A of Example 2 hereinafter.

Excipients suitable for preparing liquid dosage forms include: suspending agents (for example sorbitol, syrup, methyl cellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose,
 10 carboxymethylcellulose, aluminium stearate gel and hydrogenated edible fats); emulsifying agents (for example lecithin, sorbitan monooleate and acacia); aqueous or non-aqueous vehicles, which include edible oils (for example almond oil and fractionated coconut oil), oily esters (for example esters of glycerine and propylene glycol), ethyl alcohol, glycerine, water and normal saline; preservatives (for example
 15 methyl, propyl p-hydroxybenzoate and sorbic acid); and if desired conventional flavouring or colouring agents.

The effective dose of talnetant depends on the condition of the patient, the frequency and route of administration. A unit dose will generally contain from 20 to 1000 mg of
 20 talnetant, in an embodiment 30 to 500 mg, in a further embodiment 200 or 400 mg. The unit dose may be administered one or more times per day (for example 2, 3 or 4 times per day). The total daily dose for a 70 kg adult will normally be in the range 100 to 3000 mg. Alternatively the unit dose will contain from 2 to 20 mg of active ingredient and be administered in multiples, if desired, to give the preceding daily dose.

25 In an embodiment, the compositions and tablets of the invention are adapted for use in the medical or veterinary fields. For example, such preparations may be in a pack form accompanied by written or printed instructions for use as an agent in the treatment of the conditions.

30 NK₃ receptor antagonists, including talnetant, are useful in the treatment and prevention of a wide variety of clinical diseases and conditions characterised by overstimulation of the NK₃ receptors. These diseases and conditions (hereinafter referred to as "diseases and conditions of the invention") include: CNS disorders such
 35 as depression (which term includes bipolar (manic) depression (including type I and

type II), unipolar depression, single or recurrent major depressive episodes with or without psychotic features, catatonic features, melancholic features, atypical features (e.g. lethargy, over-eating/obesity, hypersomnia) or postpartum onset, seasonal affective disorder and dysthymia, depression-related anxiety, psychotic depression, and depressive disorders resulting from a general medical condition including, but not limited to, myocardial infarction, diabetes, miscarriage or abortion); anxiety disorders (including generalised anxiety disorder, social anxiety disorder, agitation, tension, social or emotional withdrawal in psychotic patients, panic disorder, and obsessive compulsive disorder); phobias (including agoraphobia and social phobia); psychosis and psychotic disorders (including schizophrenia, schizo-affective disorder, schizophreniform diseases, acute psychosis, alcohol psychosis, autism, delirium, mania (including acute mania), manic depressive psychosis, hallucination, endogenous psychosis, organic psychosyndrome, paranoid and delusional disorders, puerperal psychosis, and psychosis associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease); post-traumatic stress disorder; attention deficit hyperactive disorder; cognitive impairment (e.g. the treatment of impairment of cognitive functions including attention, orientation, memory (memory disorders, amnesia, amnesic disorders and age-associated memory impairment) and language function, and including cognitive impairment as a result of stroke, Alzheimer's disease, Aids-related dementia or other dementia states, as well as other acute or sub-acute conditions that may cause cognitive decline such as delirium or depression (pseudodementia states)); convulsive disorders such as epilepsy (which includes simple partial seizures, complex partial seizures, secondary generalised seizures, generalised seizures including absence seizures, myoclonic seizures, clonic seizures, tonic seizures, tonic clonic seizures and atonic seizures); psychosexual dysfunction (including inhibited sexual desire (low libido), inhibited sexual arousal or excitement, orgasm dysfunction, inhibited female orgasm and inhibited male orgasm, hypoactive sexual desire disorder, female sexual desire disorder, and sexual dysfunction side-effects induced by treatment with antidepressants of the SSRI-class); sleep disorders (including disturbances of circadian rhythm, dyssomnia, insomnia, sleep apnea and narcolepsy); disorders of eating behaviour (including anorexia nervosa and bulimia nervosa); neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease and other motor disorders such as Parkinson's disease (including relief from locomotor deficits and/or motor disability, including slowly increasing disability in purposeful movement, tremors, bradykinesia, hyperkinesia

- (moderate and severe), akinesia, rigidity, disturbance of balance and co-ordination, and a disturbance of posture), dementia in Parkinson's disease, dementia in Huntington's disease, neuroleptic-induced Parkinsonism and tardive dyskinesias, neurodegeneration following stroke, cardiac arrest, pulmonary bypass, traumatic brain injury, spinal cord injury or the like, and demyelinating diseases such as multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis); withdrawal from abuse of drugs including smoking cessation or reduction in level or frequency of such activities (such as abuse of cocaine, ethanol, nicotine, benzodiazepines, alcohol, caffeine, phencyclidine and phencyclidine-like compounds, opiates such as cannabis, heroin, morphine, sedative, hypnotic, amphetamine or amphetamine-related drugs such as dextroamphetamine, methylamphetamine or a combination thereof); pain (which includes neuropathic pain (including diabetic neuropathy; sciatica; non-specific lower back pain; multiple sclerosis pain; pain associated with fibromyalgia or cancer; AIDS-related and HIV-related neuropathy; chemotherapy-induced neuropathy; neuralgia, such as post-herpetic neuralgia and trigeminal neuralgia; sympathetically maintained pain and pain resulting from physical trauma, amputation, cancer, toxins or chronic inflammatory conditions such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis; reflex sympathetic dystrophy such as shoulder/hand syndrome), acute pain (e.g. musculoskeletal pain, post operative pain and surgical pain), inflammatory pain and chronic pain, pain associated with normally non-painful sensations such as "pins and needles" (paraesthesias and dyseesthesias), increased sensitivity to touch (hyperesthesia), painful sensation following innocuous stimulation (dynamic, static or thermal allodynia), increased sensitivity to noxious stimuli (thermal, cold, mechanical hyperalgesia), continuing pain sensation after removal of the stimulation (hyperpathia) or an absence of or deficit in selective sensory pathways (hypoalgesia), pain associated with migraine, and non-cardiac chest pain); certain CNS-mediated disorders (such as emesis, irritable bowel syndrome and non-ulcer dyspepsia); and pulmonary disorders (such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, airway hyperreactivity and cough).
- More preferred diseases or conditions (hereinafter referred to as "preferred diseases and conditions of the invention") mediated by modulation of the NK₃ receptor are depression; anxiety disorders; phobias; psychosis and psychotic disorders; post-traumatic stress disorder; attention deficit hyperactive disorder; withdrawal from abuse of drugs including smoking cessation or reduction in level or frequency of such activities; irritable bowel syndrome; cognitive impairment; convulsive disorders;

psychosexual dysfunction; sleep disorders; disorders of eating behaviours; neurodegenerative diseases; pain; emesis; irritable bowel syndrome; non-ulcer dyspepsia; and pulmonary disorders (such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, airway hyperreactivity and cough).

5

The following Examples illustrate the present invention.

Example 1

Preparation of spray dried compositions and particle-size recovery after dispersion in water

10

a) Composition 1 (according to the invention)

Sodium lauryl sulphate (0.3% w/w) and povidone (Kollidone K30) (1.7% w/w) were dissolved in purified water (68.0% w/w). Solid talnetant (20.0% w/w, D_{v90} approximately 20 to 30 μm) was then slowly added with continuous mixing until a homogeneous suspension was obtained. The homogeneous suspension was passed through a Netzsch bead mill (containing 85% by volume of yttrium-stabilised 0.3 mm zirconium oxide beads). The dispersion was re-circulated through the bead mill with continual mixing until a D_{v90} of $>0.4 \mu\text{m}$ $<1.0 \mu\text{m}$ was obtained. The D_{v90} was measured using a Malvern Mastersizer 2000. The results are shown in Table 1.

15

Mannitol powder USP (10.0% w/w) was then added to the dispersion until a uniform suspension was obtained. This dispersion was spray-dried using a Niro Mobile Minor spray dryer (operated in accordance with the manufacturers instructions) at the following settings: two-fluid nozzle: 2 bar atomisation pressure; drying gas flowrate: 65 m^3/hr ; suspension spray rate: 35 mL/min; inlet temperature: 150 $^{\circ}\text{C}$; outlet temperature: 60 $^{\circ}\text{C}$. A sample of the spray-dried composition was dispersed in water and the D_{v90} was measured using a Malvern Mastersizer 2000. The results are shown in Table 1.

20

25

b) Composition 2 (according to the invention)

Diethyl sulfosuccinate sodium (30.2 g, 0.3% w/w), povidone (Kollidone K30) (170 g, 1.7% w/w) and mannitol powder USP (1001.9 g, 10.0% w/w) were dissolved in purified water (6820 g, 68.0% w/w). Solid talnetant (2012 g, 20.0% w/w, D_{v90} approximately 20 to 30 μm) was then slowly added with continuous mixing until a homogeneous suspension was obtained. The homogeneous suspension was passed through a Netzsch bead mill as described for composition 1. The dispersion was re-circulated

30

35

through the bead mill with continual mixing until a D_{v90} of $>0.4 \mu\text{m}$ $<1.0 \mu\text{m}$ was obtained. The D_{v90} was measured using a Malvern Mastersizer 2000. The results are shown in Table 1. This dispersion was spray-dried using a Mobile Minor Niro spray dryer (operated in accordance with the manufacturers instructions) at the following settings: two-fluid nozzle: 2 bar atomisation pressure; suspension spray rate 35 mL/min; inlet temperature: 150 °C; outlet temperature: 80 °C. The spray-dried composition was dispersed in water and the D_{v90} was measured using a Malvern Mastersizer 2000. The results are shown in Table 1.

10 c) Composition 3 (according to the invention)

Sodium lauryl sulfate (30 g, 0.3% w/w) was dissolved in purified water (6470.3 g, 64.7% w/w). To this stirred solution were slowly added povidone (Kollidone K30) (500.1 g, 5.0% w/w), lactose monohydrate (Impalpable #312) (999.7 g, 10.0% w/w) and solid talnetant (2000.5 g, 20.0% w/w, D_{v90} approximately 20 to 30 μm) until a homogeneous suspension was obtained. The homogenous suspension was passed through a Netzsch bead mill as described for composition 1. The dispersion was re-circulated with continual mixing until a D_{v90} of $>0.4 \mu\text{m}$ $<1.0 \mu\text{m}$ was obtained. The D_{v90} was measured using a Malvern Mastersizer 2000. The results are shown in Table 1. This dispersion was spray-dried using a Mobile Minor Niro spray dryer (operated in accordance with the manufacturers instructions) at the following settings: two-fluid nozzle: 2 bar atomisation pressure; suspension spray rate: 35 mL/min; inlet temperature: 150 °C; outlet temperature: 80 °C. The spray-dried composition was dispersed in water and the D_{v90} was measured using a Malvern Mastersizer 2000. The results are shown in Table 1.

25

d) Composition 4 (comparative example – without ionic surfactant and soluble carrier)

Pluronic F68 (a non-ionic surfactant) (3.9% w/w) was added slowly to purified water (74.5 % w/w) followed by solid talnetant (19.6% w/w, D_{v90} approximately 20 to 30 μm) with continuous mixing until a homogeneous suspension was obtained. The homogenous suspension was passed through a Netzsch bead mill as described for composition 1. The dispersion was re-circulated through the bead mill with continual mixing until a D_{v90} of $>0.4 \mu\text{m}$ $<1.0 \mu\text{m}$ was obtained. The D_{v90} was measured using a Malvern Mastersizer 2000. The results are shown in Table 1. Povidone (Kollidone K30) (2.0% w/w) was then added to the dispersion until a uniform suspension was

35

2

obtained. This dispersion was spray-dried using a Niro Mobile Minor spray dryer (operated in accordance with the manufacturers instructions) at the following settings: two-fluid nozzle: 2 bar atomisation pressure; drying gas flowrate: 65 m³/hr; suspension spray rate: 35 mL/min; inlet temperature: 110 °C; outlet temperature: 40 °C. A sample of a spray-dried composition was dispersed in water and the D_v90 was measured using a Malvern Mastersizer 2000. The results are shown in Table 1.

The particle size distribution following redispersion in water for compositions 1 to 4 is shown in Table 1 (the values in parentheses are the corresponding D_v values of the wet milled suspension before spray drying). The table shows that compositions 1, 2 and 3 gave virtually complete recovery of particle size after redispersion in water, whereas composition 4 gave poor recovery.

Table 1

	Composition 1	Composition 2	Composition 3	Composition 4
D _v 10 (µm)	0.08 (0.08)	0.08 (0.08)	0.08 (0.07)	0.13 (0.08)
D _v 50 (µm)	0.18 (0.19)	0.18 (0.19)	0.18 (0.17)	0.65 (0.18)
D _v 90 (µm)	0.44 (0.49)	0.64 (0.65)	0.59 (0.41)	2.75 (0.41)

Example 2

Comparative study to evaluate the effect on PK parameters of oral administration of compositions of talnetant to conscious, male beagle dogs.

A catheter was placed in the cephalic vein of each of four fasted male beagle dogs. Each dog was administered half a Tablet A (the composition of which is shown in Table 2 – the dosage form of the invention). Blood samples were collected via the catheter prior to dosing and at the following times after dosing: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 480, 600 and 1440 minutes. Plasma was prepared and stored frozen for analysis. Plasma concentrations of talnetant (limit of quantitation = 10 ng/mL) were quantified by an LC/MS/MS method. Non-compartmental analysis was used for pharmacokinetic analysis of plasma concentration versus actual sampling time data. The dogs were fed at 6 hours post-dose (following the collection of the 6-hour blood sample) and food was removed one hour later.

After a wash-out period of one week, the procedure was repeated on the same four dogs with Tablet B. After a further one week wash-out period, the procedure was

repeated with Tablet C, and so on with Tablet D (Tablets B, C and D are comparative examples).

Table 2

Tablet	Constituents (mg/tablet)	Dose (mg/kg)
A	Talnetant ^a (100) Sodium Lauryl Sulfate ^a (1.5) Povidone ^a (8.5) Mannitol ^a (50) Avicel PH 200 ^b (169.4) Crospovidone ^b (38.70) Colloidal Silicon Dioxide ^b (4) Magnesium Stearate ^b (2.9) Opadry yellow ^b (11.25)	5.46 ± 0.60 (n=3)
B	Talnetant ^a (100) Poloxamer ^a 127 (8.5) Povidone ^a (5) Natrosol 250SL ^a (10) Avicel PH 200 ^b (205.9) Crospovidone ^b (38.70) Colloidal Silicon Dioxide ^b (4) Magnesium Stearate ^b (2.9) Opadry yellow ^b (11.25)	5.09 ± 0.68 (n=4)
C	Talnetant ^a (100) Poloxamer 188 ^a (20.03) Povidone ^a (10.01) Avicel PH 200 ^b (199.36) Crospovidone ^b (38.70) Colloidal Silicon Dioxide ^b (4) Magnesium Stearate ^b (2.9) Opadry yellow ^b (11.25)	5.43 ± 0.76 (n=4)
D	Talnetant ^a (100) Poloxamer 188 ^a (10) Povidone ^a (10) Avicel PH 200 ^b (209.4) Crospovidone ^b (38.70) Colloidal Silicon Dioxide ^b (4) Magnesium Stearate ^b (2.9) Opadry yellow ^b (11.25)	5.49 ± 0.68 (n=4)

5

The spray dried compositions used in tablets A, B, C and D were prepared by combining ingredients marked with superscript "a" in similar manner to the methods described in Example 1. Each dispersion was wet-milled to give a D_v90 of 0.5 μm. After spray drying, the compositions were tabletted using the ingredients marked with superscript "b" using standard tableting technology familiar to the skilled person.

10

The results of the study are shown in Table 3. The results show that administration of Tablet A (the composition of the invention) lead to significant improvement in bioavailability compared with the comparative examples (Tablets B, C and D). In addition the results show that the values for Tablet A were the most consistent among the subjects.

The average relative bioavailability for the three formulations against Tablet C was calculated by determining the relative bioavailability for each animal then calculating the average and standard deviation of the individual relative bioavailability values. Overall, the average relative bioavailability of Table A was 1.96 ± 0.34 , and the individual values were 1.81, 2.35 and 1.72.

C_{max} is the maximum plasma concentration of talnetant achieved. T_{max} is the time after administration at which the maximum concentration was achieved. AUC is the Area Under the Curve of a plot of plasma concentration against time. AUC(0-t) refers to the area from time zero to the last quantifiable concentration at time t. AUC (0-360) refers to the area from time zero to t = 360 minutes.

Table 3

Tablet	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (min)	AUC (0-360) (min. $\mu\text{g/mL}$)	AUC (0-t) (min. $\mu\text{g/mL}$)	Relative Oral Bioavailability $\frac{\text{AUC}(0-360)}{\text{AUC}(0-360)_{\text{Tablet C}}}$
A	4.04 ± 0.287	521.0 ± 88.4	742.1 ± 55.0	3308.0 ± 117.2	1.96 ± 0.34
B	2.20 ± 0.796	480.0 ± 0.0	345.7 ± 139.2	1373.4 ± 730.3	1.03 ± 0.23
C	2.15 ± 0.669	278.3 ± 307.5	336.8 ± 121.2	1654.0 ± 1354.8	1.00 ± 0.00
D	1.94 ± 0.850	419.8 ± 206.3	305.3 ± 109.8	1391.1 ± 395.7	0.94 ± 0.27

Claims

1. A process for the preparation of a spray-dried composition, the composition comprising i) talnetant particles having a D_{v90} in the range from 0.1 to 2.0 μm ,
5 ii) one or more ionic surfactant and iii) one or more soluble carrier, the process comprising a) wet milling a dispersion of the solid talnetant particles until the D_{v90} is in the range from 0.1 to 2.0 μm , which dispersion comprises the one or more ionic surfactant and the one or more soluble carrier, then b) spray drying or spray granulating the resulting dispersion.
- 10 2. A process according to claim 1 wherein the dispersion is wet-milled in a water-based medium.
- 15 3. A process according to any preceding claim wherein the dispersion contains 5 to 50 % w/w of talnetant.
4. A process according to any preceding claim wherein the dispersion contains 15 to 30 % w/w of talnetant.
- 20 5. A process according to any preceding claim wherein the ionic surfactant is an anionic surfactant.
6. A process according to any preceding claim wherein the ionic surfactant is sodium lauryl sulfate or dioctyl sodium sulfosuccinate.
- 25 7. A process according to any preceding claim wherein the ionic surfactant is sodium lauryl sulfate.
8. A process according to any preceding claim wherein the concentration of
30 surfactant in the spray dried composition is 0.5 to 3.0% by weight of talnetant.
9. A process according to any preceding claim wherein the concentration of surfactant in the dispersion prior to spray drying is 0.05 to 5.0% by weight of dispersion.
- 35

- 10. A process according to any preceding claim wherein the dispersion contains 0.001 to 0.1 moles of ionic surfactant per mole of talnetant.
- 5 11. A process according to any preceding claim wherein the one or more soluble carrier is a soluble sugar.
- 12. A process according to any preceding claim wherein the one or more soluble carrier is selected from the group consisting of mannitol, sorbitol, lactose, lactitol, xylitol, trehalose, dextrose, sucrose, maltose, fructose, maltitol, xylitol, erythritol, polydextrose, isomalt, cyclodextrin and starch.
- 10 13. A process according to any preceding claim wherein the spray dried composition comprises one or more soluble carrier selected from the group consisting of mannitol, lactose, erythritol, polydextrose, isomalt and lactitol.
- 15 14. A process according to any preceding claim wherein the concentration of the one or more soluble carrier in the spray dried composition is 10 to 75 % by weight of talnetant.
- 20 15. A process according to any preceding claim wherein the concentration of the one or more soluble carrier in the dispersion prior to wet milling or after wet milling is 0.1 to 30% by weight of dispersion.
- 25 16. A process according to any preceding claim wherein the spray-dried composition comprises one or more anti-agglomeration agents.
- 17. A process according to any preceding claim wherein the concentration of the anti-agglomeration agent in the spray-dried composition is 2 to 10% by weight of talnetant.
- 30 18. A process according to any preceding claim wherein the concentration of anti-agglomeration agent in the dispersion prior to spray drying is 0.1 to 10.0% by weight of dispersion.

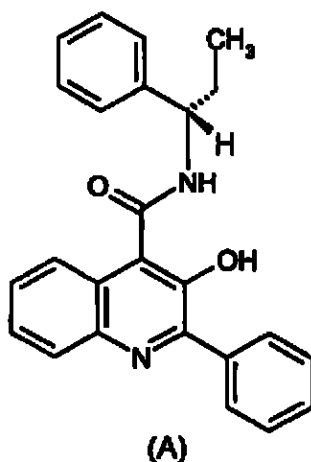
19. A spray dried pharmaceutical composition comprising I) talnetant particles having a D_{v90} in the range from 0.1 to 2.0 μm , II) one or more ionic surfactant and III) one or more soluble carrier.
- 5 20. A pharmaceutical composition according to claim 19 wherein the ionic surfactant is an anionic surfactant.
21. A pharmaceutical composition according to claim 19 or 20 wherein the ionic surfactant is sodium lauryl sulfate or dioctyl sodium sulfosuccinate.
- 10 22. A pharmaceutical composition according to any one of claims 19 to 21 wherein the ionic surfactant is sodium lauryl sulfate.
- 15 23. A pharmaceutical composition according to any one of claims 19 to 22 wherein the concentration of surfactant in the spray dried composition is 0.5 to 3.0% by weight of talnetant.
- 20 24. A pharmaceutical composition according to any one of claims 19 to 23 wherein the one or more soluble carrier is a soluble sugar.
- 25 25. A pharmaceutical composition according to any one of claims 19 to 24 wherein the one or more soluble carrier is selected from the group consisting of mannitol, sorbitol, lactose, lactitol, xylitol, trehalose, dextrose, sucrose, maltose, fructose, maltitol, xylitol, erythritol, polydextrose, isomalt, cyclodextrin and starch.
- 30 26. A pharmaceutical composition according to any one of claims 19 to 25 wherein the spray dried composition comprises one or more soluble carrier selected from the group consisting of mannitol, lactose, erythritol, polydextrose, isomalt and lactitol.
- 35 27. A pharmaceutical composition according to any one of claims 19 to 26 wherein the concentration of the one or more soluble carrier in the spray dried composition is 10 to 75 % by weight of talnetant.

28. A pharmaceutical composition according to any one of claims 19 to 27 wherein the spray-dried composition comprises one or more anti-agglomeration agents.
- 5 29. A pharmaceutical composition according to any one of claims 19 to 28 wherein the concentration of the anti-agglomeration agent in the spray-dried composition is 2 to 10% by weight of talnetant.
30. A dosage form comprising a composition defined in any one of claims 19 to 29.
- 10 31. A dosage form according to claim 30 administered orally.
32. A dosage form according to claim 31 administered as a tablet.

Composiciones Farmacéuticas Secadas por Atomización

El presente invento se relaciona con composiciones novedosas que contienen el antagonista de receptores NK3, talnetanto, y composiciones tienen una biodisponibilidad mejorada. Además, el invento se relaciona con procesos para la preparación y usos de las composiciones en terapia.

El talnetanto, (S)- (-)- N- (alfa- etilbencil)- 3- hidroxi- 2- fenilquinolina- 4- carboxamida, (alternativamente 3- hidroxi- 2- fenil- N- [(1S)- 1- fenilpropil]- 4- quinolincarboxamida), tiene la estructura química (A).



El talnetanto, su preparación y su uso de tratamiento trastornos pulmonares, trastornos del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos están divulgados en la solicitud de patente internacional publicada WO 95/32948. Solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 97/19927, WO 97/19928, WO 99/14196 y WO 02/094187 divulgan utilidades terapéuticas adicionales para el talnetanto, sales y procesos farmacéuticamente aceptables para su preparación. Las solicitudes de patentes anteriormente mencionadas se incorporan en la presente como referencia.

El talnetanto tiene una baja solubilidad acuosa (aproximadamente 0.03 mg/ml a pH 1 y 0.001 mg/ml, a pH 7.0). Típicamente los fármacos con baja solubilidad acuosa son absorbidos lentamente a través de las paredes del tracto gastrointestinal debido a la pobre

disolución del sólido en el tracto gastrointestinal conllevando a una pequeña fuerza impulsora difusa.

Existe un número de métodos diferentes empleados para mejorar la absorción de una sustancia farmacológica en particular. Es posible desarrollar fármacos o sales conocidas del agente activo, es decir derivados más solubles, al fijar un grupo de solubilizante (ej. fosfato, succinato o glicol de polietileno) al fármaco, tomando ventaja mediante esto de la alta solubilidad y tasa de disolución del profármaco/sal derivados. Alternativamente, se conoce el uso de métodos de formulación física, tal como el uso de una dispersión o fármaco amorfo en un vehículo solubles para aumentar la tasa de disolución del producto farmacéutico y de esta forma la tasa de absorción (J.H. Fincher, *J. Pharm. Sci.*, 1968, 57, 1825 y G.L. Amidon, *J. Pharm. Sci.* 1980, 12, 1363).

Una alternativa adicional es disminuir el tamaño de partícula del fármaco. Disminuir el tamaño de partículas aumenta el área de superficie de la partícula farmacológica, aumentando así su tasa de disolución.

Se han desarrollado una variedad de procesos para preparar partículas finas de la sustancia farmacológica. Típicamente, se utilizan técnicas de trituración en seco para la preparación de medicamentos particulados (ver E.L. Parrott, *J. Pharm. Sci.*, 1974, 63, 813). Se han favorecido el triturado por chorro de aire y triturado por energía fluida (micronizado) por el riesgo reducido de la introducción de contaminación a partir de materiales del triturado. Más recientemente, se han obtenido partículas con tamaño menor a 1 μm utilizando procesos de trituración en húmedo. Por ejemplo, la solicitud de patente europea publicada EP- A- 0 262 560 describe el uso de técnicas de trituración en húmedo para preparar composiciones que contengan derivados de urea de benzoilo en las cuales el tamaño promedio de partícula es 1 μm o menos. Se afirma que la provisión de partículas finas para mejorar la absorción desde el tracto gastrointestinal de los compuestos de urea de benzoilo pobremente solubles en agua aumenta de esta manera su biodisponibilidad. La solicitud de patente europea publicada EP- A- 499 299 describe un procedimiento de trituración en húmedo para preparar partículas de una sustancia farmacológica cristalina, cuyas partículas tienen un modificador de superficie absorbido sobre la superficie en una cantidad suficiente para mantener un "tamaño de partícula promedio efectivo" menor a 400 nm aproximadamente.

Las dispersiones acuosas obtenidos a partir de procesos de trituración en húmedo se pueden utilizar directamente como un agente terapéutico si se preparan bajo condiciones de higiene apropiadas, por ejemplo, utilizando agua y otros componentes que cumplan con los estándares Ph/USP. Para la preparación de formulaciones para utilizar en terapia humana, se prefiere que la dispersión acuosa sea convertida a un polvo seco. Esto se realiza apropiadamente mediante secado por atomización de la dispersión acuosa resultante, típicamente recolectando el producto desde el secador utilizando un separador ciclón. La dispersión acuosa resultante también puede ser granulada por atomización.

El objetivo de secado por atomización es retirar el agua de las dispersiones de partículas farmacológicas de manera que el polvo pueda ser procesado adicionalmente para preparar cápsulas o tabletas u otras formas de dosificación oral apropiadas. Sin embargo, es deseable que las partículas obtenidas a partir del polvo secado por atomización contengan sustancialmente el mismo tamaño cuando se dispersan en medio acuosos como las partículas recién trituradas. Si se obtienen partículas del mismo tamaño que las partículas recién trituradas, esto se cita en el estado de la técnica como una "recuperación completa del tamaño de partículas".

Sin embargo, se ha encontrado que al secar por atomización ciertas dispersiones trituradas en húmedo de talnetanto se produce una pobre recuperación de tamaño de partículas, es decir un aumento significativo en el tamaño de partículas es observado cuando las partículas secadas por atomización son agregadas a medios acuosos.

Se ha descubierto que al secar por atomización las dispersiones trituradas en húmedo de talnetanto que contienen excipientes apropiados, esto maneja el problema, resultando en una recuperación aumentada de tamaño de partículas y mejorando altamente la biodisponibilidad *in vivo*.

Según un primer aspecto, el invento proporciona un proceso para la preparación de una composición secada por atomización, la composición comprende i) partículas de talnetanto con un D_{90} en un rango entre 0.1 y 2.0 μm , ii) uno o más surfactantes iónicos y iii) uno o más vehículos solubles, el proceso comprende a) trituración en húmedo de una dispersión de partículas de talnetanto sólidas hasta D_{90} en un rango entre 0.1 y 2.0 μm , cuya dispersión comprenda uno o más surfactantes iónicos y uno o más vehículos solubles, luego b) secado por atomización o granulación por atomización de la dispersión resultante.

Como se utiliza en la presente, el término D_v90 significa que no menos del 90% de las partículas tienen un diámetro medio de volumen de D_v . De manera similar, D_v50 y D_v10 significa que no menos del 50% y 10% respectivamente tienen un diámetro promedio de volumen de D_v .

Como se utiliza en la presente con referencia al tamaño de partículas, el término "diámetro promedio de volumen" (D_v) significa.

$$D_v = \sqrt[3]{\frac{\sum nD^3}{\sum n}}$$

donde, n es el número de partículas y D es el diámetro de las partículas, según E.L. Parrott., "Trituración", Capítulo 2, *La Teoría y Práctica de Farmacia Industrial*, Ed. Lachman, Tercera Edición, 1986, página 26.

El talnetanto puede ser triturado en húmedo en cualquier solvente acuoso, no acuoso u orgánico apropiado (ej., un aceite). En una realización, el talnetanto es triturado en húmedo en un medio con base en agua.

Aparatos de trituración apropiados para la preparación de las composiciones según el presente invento incluyen, molinos de perlas en húmedo convencionales tales como aquellos fabricados por Nylacast (disponibles en Nylacast Components, 200 Hastings Road, Leicester, LE5 0HL, UK), Netzsch (disponible en Erich NETZSCH GmbH & Co. Holding K G Gebrüder- Netzsch- Strabe 19, D- 95100 Selb, Alemania), Drais (disponible en Draiswerke. Inc, 40 Whiney Road, Mahwah, NJ 07430, USA) y otros. Apropiadamente, la cámara trituradora del aparato de trituración puede ser alineada con o construida a partir de un material polimérico resistente a la abrasión. La cámara trituradora del aparato de trituración puede ser alineada o construida a partir de nailon. Un ejemplo de la cámara trituradora apropiada se describe en la solicitud de patente internacional WO 02/00196.

Medios de trituración apropiados para utilizar en la preparación de una composición farmacéutica según el presente invento incluyen perlas de vidrio y perlas cerámicas, como por ejemplo, aquellas fabricadas a partir de materiales de óxidos de tierras raras. El diámetro de dichos medios de trituración oscila por ejemplo en un rango entre 0.1 mm y 3 mm, apropiadamente en un rango entre 0.3 mm y 0.8 mm. La densidad de dichos medios de

tritución por ejemplo es mayor a 3 mcm^{-3} , apropiadamente en el rango entre 5 y 10 gcm^{-3} .

Las técnicas adecuadas de secado por atomización y granulación por atomización serán manifiestas a aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver por ejemplo, Gilbert S. Banker, "Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences", 1996 y referencias citadas en las mismas) y se pueden realizar utilizando un secador por atomización, tal como el Secador por atomización Niro Sd 6.3R (Niro A/S, Gladsaxevej 305, 2860 Soeborg, Dinamarca, el Niro Mobile Minor, el Secador por atomización Yamato GA- 32 (2- 1- 6 Nihonbashi Honcho, Chuo- ku, 103.8432, Japón) o un granulador de lecho fluido, tal como el granulador de lecho fluido Glatt.

La partículas preparadas según el presente invento pueden dimensionarse utilizando técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica, tales como difracción por luz con láser y espectroscopia por correlación de fotones. Un aparato de dimensionamiento de partículas apropiado es el Malvern Mastersizer 2000 (disponible en Malvern Instruments Ltd, Malvern, UK). Un aparato adicional de dimensionamiento de partículas adecuado es el Sympatec HELOS (disponible en Sympatec GmbH, System- Partikel- Technik, Am Pulverhaus 1, D- 38678 Clausthal- Zellerfeld, Alemania). El Malvern Mastersizer 2000 y el Sympatec HELOS y su operación serán familiares a aquellas personas con experiencia con referencia a sus manuales de operación.

En una realización, la dispersión contiene entre 5 y 50% por peso de talnetanto. En una realización adicional, la dispersión contiene entre 15 y 30 % por peso de talnetanto.

El surfactante iónico puede ser un surfactante iónico o un surfactante catiónico. En una realización, el surfactante iónico es un surfactante aniónico. En una realización adicional, el surfactante iónico es el laurilsulfato sódico y dioctil sulfosuccinato de sodio (docusato de sodio).

En una realización, la concentración de surfactante en la composición secada por atomización oscila entre 0.5 y 3.0% por peso de talnetanto. En una realización, la concentración de surfactante en la dispersión antes del secado por atomización oscila entre 0.05 a 5.0% por peso de dispersión, y en una realización adicional entre 0.05 y 2.0%.

En una realización, la dispersión contiene entre 1.001 y 0.1 moles de surfactante iónico por mol de talnetanto. En una realización adicional, la dispersión contiene entre 0.01 y 0.5 moles de surfactante por mol de talnetanto.

En una realización el uno o más vehículos solubles es un azúcar soluble. En una realización, el uno o más vehículos solubles es seleccionado del grupo que consta de manitol, sorbitol, lactosa, lactitol, xilitol, trehalosa, dextrosa, sacarosa, maltosa, fructosa, maltitol, xilitol, eritritol, polidextrosa, isomalta, ciclodextrina y almidón. En una realización adicional, la composición secada por atomización comprende uno o más vehículos solubles seleccionados del grupo que consta de manitol, lactosa, eritritol, polidextrosa, isomalta y lactitol.

En una realización, la concentración de uno o más vehículos solubles en la composición secada por atomización oscila entre 10 y 75% por peso de talnetanto. El uno o más vehículos solubles se puede agregar a la dispersión antes de la trituración en húmedo. Alternativamente, el uno o más vehículos solubles se pueden agregar a la dispersión triturada en húmedo antes del secado por atomización. En una realización, la concentración del uno o más vehículos solubles en la dispersión antes de la trituración en húmedo o después de la trituración en húmedo oscila entre 0.1 y 30% por peso de la dispersión. En una realización adicional, la concentración del vehículo soluble en la dispersión antes de la trituración en húmedo o después de la trituración en húmedo oscila entre 5 y 15% por peso de la dispersión.

En una realización, la composición secada por atomización comprende uno o más agentes anti- aglomeración (por ejemplo polivinilpirrolidona (PVP) o povidona, hidroxipropilmetil celulosa). En una realización, la concentración del agente anti- aglomeración en la composición oscila entre 2 y 10% por peso de talnetanto. En una realización, la concentración del agente anti- aglomeración en la dispersión antes del secado por atomización oscila entre 0.1 y 10% por peso de la dispersión, en una realización adicional entre 0.5 y 5.0%.

Según un segundo aspecto, el invento proporciona una composición farmacéutica secada por atomización que comprende i) partículas de talnetanto con un D_{v90} en el rango entre 0.1 y 2.0 μm , y ii) uno o más surfactantes iónicos y iii) uno o más vehículos solubles.

Se apreciará que las realizaciones descritas para el primer aspecto se extienden a este segundo aspecto.

La composición y dispersión secadas por atomización (antes de la trituration en húmedo o después de la trituration en húmedo) pueden contener adicionales excipientes farmacéuticamente adecuados. Excipientes adecuados están descritos en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, 1986, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica Real de Gran Bretaña. Ejemplos de excipientes adicionales incluyen estabilizantes para mantener las partículas en suspensión.

La composición secada por atomización se puede administrar al sujeto sin procesamiento adicional, sin embargo ésta generalmente será formulada en otras formas de dosificación en conjunto con excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales seleccionados con respecto a la forma de dosificación deseada. Estos excipientes adicionales típicamente serán agregados a la composición secada por atomización después del secado por atomización. Por lo tanto, según un tercer aspecto se proporciona una forma de dosificación que comprende una composición definida en el segundo aspecto.

Se apreciará que las realizaciones descritas para el primer y segundo aspecto se extienden a este tercer aspecto.

En una realización, la forma de dosificación es administrada de manera oral. La administración oral típicamente involucrará ingestión de manera que el compuesto entra al tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación por administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como tabletas, cápsulas (que contienen particulados, polvos o suspensión no acusa), sobres, recipientes, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles y preparaciones líquidas (tales como suspensiones, emulsiones y elixires).

Las formas de dosificación oral pueden contener excipientes adicionales tales como agentes aglomerantes (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, almidón, PVP, HPMC, y tragacanto); rellenos (por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol y glicina); lubricantes para entabletado (por ejemplo estearato de magnesio); y desintegrantes (por ejemplo el almidón, crospovidona, sodio de croscarmelosa, glicolato de almidón de sodio y celulosa microcristalina). Además, la forma de dosificación oral puede contener preservativos, antioxidantes, saborizantes, aglomerantes de granulación, agentes humectantes y colorantes.

En una realización, la forma de dosificación para administración oral es una tableta. Las tabletas se pueden preparar utilizando tecnología estándar familiar para aquel científico de formulación, por ejemplo mediante compresión directa, granulación, fusión congelación y extrusión. La tableta puede ser recubierta o no recubierta. La tableta se puede formular para ser de liberación inmediata o controlada. Las formulaciones de liberación controlada incluyen la liberación retardada, sostenida, pulsada o dual. Excipientes de entabletado apropiados son descritos en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, 1986, publicado por la Asociación Americana Farmacéutica y la Sociedad Farmacéutica Real de Gran Bretaña. Excipientes de entabletado típicos incluyen: vehículos [por ejemplo celulosa microcristalina (Avicel PH 102)], agentes lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio), agentes aglomerantes, agentes humectantes, colorantes, saborizantes, deslizantes [por ejemplo Dióxido de Silicona Coloidal (Cab- O- Sil M- 5 P)] y desintegrantes [por ejemplo crospovidona (Poliplasdon XL)].

En una realización adicional la tableta consta de los excipientes en la composición A del Ejemplo 2 de aquí en adelante.

Los excipientes apropiados para preparar formas de dosificación líquida incluyen: agentes de suspensión (por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo lecitina, monoestearato de sorbitan y acacia); vehículos acuosos o no acuosos, los cuales incluyen aceites comestibles (por ejemplo aceite de almendra y aceite de cacahuete fraccionado), ésteres aceitosos (por ejemplo ésteres de glicerina y glicol de propileno), alcohol de etilo, glicerina, agua y solución salina normal; preservativos (por ejemplo metilo, p- hidroxibenzoato de propilo y ácido sórbico); y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

La dosis efectiva de talnetanto depende de la condición del paciente, la frecuencia y ruta de administración. Una dosis unitaria generalmente contendrá entre 20 y 1000 mg de talnetanto, en una realización entre 30 y 500 mg, en una realización adicional entre 200 o 400 mg. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces al día (por ejemplo 2, 3 o 4 veces por día). La dosis diaria total para un adulto de 70 kilos normalmente oscilará en el rango entre 100 y 3000 mg. Alternativamente, la dosis unitaria contendrá entre 2 y 20 mg

del ingrediente activo y se administrará en múltiplos, si se desea, para proporcionar la dosis diaria anterior.

En una realización, las composiciones y tabletas del invento son adaptadas para utilizar en los campos médicos o veterinarios. Por ejemplo, tales preparaciones pueden estar en una forma de paquete acompañada por instrucciones escritas o impresas para utilizar como un agente en el tratamiento de las condiciones.

Los antagonistas de receptores NK3, incluyendo el talnetanto, son útiles en el tratamiento y prevención de una amplia variedad de enfermedades clínicas y condiciones caracterizadas por sobre estimulación de los receptores NK3. Estas enfermedades y condiciones (conocidas en la presente como "enfermedades y condiciones del invento") incluyen: trastornos del sistema nervioso central tal como la depresión (tal término incluye depresión bipolar (maníaco) (incluyendo tipo I y tipo II), depresión unipolar, episodios depresivos principales simples o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas (ej., letargo, sobre- alimentación/obesidad, hipersomnio) o inicio del posparto, trastorno afectivo de temporada y distimia, ansiedad relacionada con la depresión, depresión psicótica, y trastornos depresivos que resultan a partir de una condición médica general incluyendo, pero sin limitarse a un infarto del miocardio, diabetes, aborto); trastornos de ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad social, agitación, tensión, separación social o emocional en pacientes psicóticos, trastorno de pánico, y trastorno obsesivo compulsivo); fobias (incluyendo agorafobia y fobia social); psicosis y trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia, trastorno esquizo- afectivo, enfermedades esquizofreniformes, psicosis aguda, psicosis por alcohol, autismo, delirio, manía (incluyendo manía aguda), psicosis maníaco depresiva, alucinación, psicosis endógena, psicosisíndrome orgánico, trastornos paranoides y delusionales, psicosis puerperal, y psicosis asociada con enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer); trastorno de tensión post traumática; trastorno hiperactivo de déficit de atención; deterioro cognitivo (ej., el tratamiento del deterioro de funciones cognitivas incluyendo atención, orientación, memoria (trastornos de memoria, amnesia, trastornos amnésicos y deterioro de la memoria asociado con la edad) y función del lenguaje, e incluyendo deterioro cognitivo como resultado de apoplejía (accidente cerebro vascular), enfermedad de Alzheimer,

demencia relacionada con el SIDA, u otros estados de demencia, así como también otras condiciones agudas o sub- agudas que pueden producir declinación cognitiva tal como delirio o depresión (estados de pseudodemencia)); trastornos convulsivos tales como la epilepsia (la cual incluye ataques apopléjicos (ACV) parciales simples, ataques apopléjicos parciales complejos, ataques apopléjicos generalizados secundarios, ataques apopléjicos generalizados incluyendo ataques apopléjicos de ausencia, ataques apopléjicos mioclónicos, ataques apopléjicos clónicos, ataques apopléjicos tónicos, ataques apopléjicos tónicos clónicos y ataques apopléjicos atónicos); disfunción psicosexual (incluyendo deseo sexual inhibido (libido baja), excitación sexual inhibida, disfunción del orgasmo, orgasmo femenino inhibido, y orgasmo masculino inhibido, trastorno de deseo sexual hipoactivo, trastorno de deseo sexual femenino, y efectos secundarios de disfunción sexual inducidos mediante tratamiento con antidepresivos de la clase SSRI); trastornos de sueño (incluyendo alteraciones del ritmo circadiano, disomnia, insomnio, apnea de sueño y carcolepsia); trastornos de conductas alimenticias (incluyendo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa); enfermedades neurodegenerativas (tal como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad neuronal motora y otros trastornos motores tal como la enfermedad de Parkinson (incluyendo alivio de déficits locomotores y/o discapacidad motora, incluyendo discapacidad lentamente creciente en movimiento con propósito determinado, temblores, bradiquinesia, hiperquinesia (moderada y severa), aquinesia, rigidez, alteración del equilibrio y coordinación, y una alteración de postura), demencia en la enfermedad de Parkinson, demencia en la enfermedad de Huntington, parquinsonismo neuroléptico inducido y disquinesias tardías, neurodegeneración después una ACV, arresto cardíaco, derivación pulmonar (*bypass*), lesión cerebral traumática, lesión de médula ósea o similares. y enfermedades desmielizantes tal como la esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica); síndrome de abstinencia por abuso de fármacos incluyendo cesación de tabaquismo o reducción en el nivel o frecuencia de tales actividades (tal como el abuso de la cocaína, etanol, nicotina, benzodiazepinas, alcohol, cafeína, fenciclidina y compuestos tipo fenciclidina, opiatos tales como cannabis, heroína, morfina, sedantes, hipnóticos, anfetaminas o fármacos relacionados con las anfetaminas tales como las dextroanfetaminas, metilamfetaminas o una combinación de los mismos); dolor (el cual incluye dolor neuropático (incluyendo neuropatía diabética; ciática; dolor de espalda baja no específico;

dolor de esclerosis múltiple; dolor asociado con fibromialgia o cáncer; neuropatía relacionada con el SIDA y relacionada con el VIH; neuropatía inducida por la quimioterapia; neuralgia, tal como la neuralgia post-herpética y neuralgia trigéminas; dolor simpático mantenido y dolor resultante de trauma físico, amputación, cáncer, toxinas o condiciones inflamatorias crónicas tal como la artritis reumatoide y osteoartritis; distrofia simpática de reflejo tal como el síndrome de hombro/mano), dolor agudo (ej., dolor musculoesquelético, dolor posoperatorio y dolor quirúrgico), dolor inflamatorio y dolor crónico, dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "punzadas y agujas" (paraestésias y diastésias), sensibilidad aumentada al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), sensibilidad aumentada a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continuo después de remoción de la estimulación (hiperpatía) o una ausencia de o déficit en rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia), dolor asociado con migraña, y dolor de tórax no cardíaco); ciertos trastornos mediados por el sistema nervioso central (tales como la emesis, síndrome de intestino irritable y dispepsia no ulcerativa); trastornos pulmonares (tales como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperreactividad de vías aéreas y tos).

Enfermedades o condiciones más preferidas (de aquí en adelante citadas como "enfermedades y condiciones preferidas del invento") mediadas por la modulación del receptor NK3 son la depresión; trastornos de ansiedad; fobias; psicosis y trastornos sicóticos; trastorno de estrés pos-traumático; trastorno hiperactivo de déficit de atención; síndrome por abstinencia por abuso de fármacos incluyendo cesación de tabaquismo o reducción en el nivel o frecuencia de tales actividades; síndrome de intestino irritable; deterioro cognitivo; trastornos convulsivos; disfunción psicosexual; trastornos de sueño; trastornos de conductas alimenticias; enfermedades neurodegenerativas; dolor; emesis; síndrome de intestino irritable; dispepsia no ulcerativa; y trastornos pulmonares (tales como el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperreactividad de vías aéreas y tos).

Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento.

Ejemplo 1

Preparación de composiciones secadas por atomización y recuperación de tamaño de partículas después de dispersión en agua

a) Composición 1 (según el invento)

Laurilsulfato sódico (0.3% por peso) y povidona (Kollidona K30) (1.7% por peso) fueron disueltos en agua purificada (68.0% por peso). Luego se agregó lentamente talnetanto sólido (20.0% por peso, D_{v90} aproximadamente 20 a 30 µm) con mezclado continuo hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión homogénea se pasó a través de un molino de perlas Netzsch (que contenía un 85% por volumen de perlas de óxido de zirconio de 0.03 mm estabilizadas con itrio). La dispersión se re- circuló a través del molino de perlas con mezclado continuo hasta obtener un D_{v90} de >0.4 µm <1.0 µm. El D_{v90} se midió utilizando un Malvern Mastersizer 2000. Los resultados aparecen en la Tabla 1. Luego se agregó polvo de manitol USP (10.0% por peso) a la dispersión hasta obtener una dispersión uniforme. Esta dispersión fue secada por atomización utilizando un secador por atomización Miro Mobile Minor (operado según las instrucciones del fabricante) con las siguientes configuraciones: boquilla para dos fluidos: presión de atomización de 2 barios; tasa de flujo de gas de secado: 65 m³/hora; tasa por atomización de suspensión: 35 mL/min; temperatura de entrada: 150 °C; temperatura de salida: 60 °C. Una muestra de la composición secada por atomización fue dispersa en agua y el D_{v90} fue medido utilizando un Malvern Mastersizer 2000. Los resultados aparecen en la Tabla 1.

b) Composición 2 (según el invento)

Se disolvió dioctil sulfosuccinato de sodio (30.2 g, 0.3% por peso), povidona (Kollidona K30) (170 g, 1.7% por peso) y polvo de manitol USP (1001.9 g, 10.0% por peso) en agua pura (6820 g, 68.0% por peso). Luego se agregó talnetanto sólido (2012 g, 20.0% por peso, D_{v90} aproximadamente 20 a 30 µm) lentamente hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión homogénea se pasó a través de un molino de perlas Netzsch como se describe para la composición 1. La dispersión se re- circuló a través del molino de perlas con mezclado continuo hasta obtener un D_{v90} de >0.43 µm <1.0 µm. El D_{v90} se midió utilizando un Malvern Mastersizer 2000. Los resultados aparecen en la Tabla

1. Esta dispersión se secó por atomización utilizando un secador por atomización Mobile Minor Niro (operado según las instrucciones del fabricante) con las siguientes configuraciones: boquilla para dos fluidos: presión de atomización de 2 barios; tasa por atomización de suspensión 35 mL/min; temperatura de entrada: 150 °C; temperatura de salida: 60 °C. La composición secada por atomización fue dispersa en agua y el D_{v90} fue medido utilizando un Malvern Mastersizer 2000. Los resultados aparecen en la Tabla 1.

c) Composición 3 (según el invento)

Se disolvió laurilsulfato sódico (30 g, 0.3% por peso) en agua purificada (6470.3 g, 64.7% por peso). A esta solución agitada se agregó lentamente povidona (Kollidona K30) (500.1 g, 5.0% por peso), monohidrato de lactosa (impalpable #312) (999.7 g, 10.0% por peso) y talnetanto sólido (2000.5 g, 20.0% por peso, D_{v90} aproximadamente 20 a 30 μm) hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión homogénea se pasó a través de un molino de perlas Netzsch descrito para la composición 1. La dispersión se re- circuló con mezclado continuo hasta obtener un D_{v90} de $>0.4 \mu\text{m}$ $<1.0 \mu\text{m}$. El D_{v90} se midió utilizando un Malvern Mastersizer 2000. Los resultados aparecen en la tabla 1. La dispersión se secó por atomización utilizando un secador por atomización Mobile Minor Niro (operado según las instrucciones del fabricante) con las siguientes configuraciones: boquilla para dos fluidos: presión de atomización de 2 barios; tasa por atomización de suspensión 35 mL/min; temperatura de entrada: 150 °C; temperatura de salida: 60 °C. La composición secada por atomización se dispersó en agua y el D_{v90} se midió utilizando un Malvern Mastersizer 2000. Los resultados aparecen en la Tabla 1.

d) Composición 4 (ejemplo comparativo - sin surfactante iónico y vehículo soluble)

Se agregó Pluronic F68 (un surfactante no iónico) (3.9% por peso) en agua purificada (74.5% por peso) seguido por talnetanto sólido (19.6% por peso, D_{v90} aproximadamente 20 a 30 μm) con mezclado continuo hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión homogénea se pasó a través de un molino de perlas Netzsch como se describe para la composición 1. La dispersión se re- circuló a través del molino de perlas con mezclado continuo hasta obtener un D_{v90} de $>0.4 \mu\text{m}$ $<1.0 \mu\text{m}$. El D_{v90} se midió utilizando un Malvern Mastersizer 2000. Los resultados aparecen en la Tabla 1. Luego se

agregó povidona (Kollidona K30) (2.0% por peso) a la dispersión hasta obtener una suspensión uniforme. Esta dispersión se secó por atomización utilizando un secador por atomización Mobile Minor Niro (operado según las instrucciones del fabricante) con las siguientes configuraciones: boquilla para dos fluidos; presión de atomización de 2 bar; tasa de flujo de gas de secado: 65 m³/hora; tasa por atomización de suspensión 35 mL/min; temperatura de entrada: 110 °C; temperatura de salida: 40 °C. Una muestra de una composición secada por atomización se dispersó en agua y el D_v90 se midió utilizando un Malvern Mastersizer 2000. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

La distribución de tamaños de partículas después de la redispersión en agua para las composiciones 1 a 4 aparece en la Tabla 1 (los valores en paréntesis son los valores D_v correspondientes de la suspensión triturada en húmedo antes de pasar por el secador por atomización). La tabla muestra que las composiciones 1, 2 y 3 proporcionaron recuperación virtualmente completa del tamaño de partículas después de la redispersión en agua, mientras la composición 4 proporcionó pobre recuperación.

Tabla 1

	Composición 1	Composición 2	Composición 3	Composición 4
D _v 10 (µm)	0.08 (0.08)	0.08(0.08)	0.08 (0.07)	0.13(0.08)
D _v 50 (µm)	0.18(0.19)	0.18(0.19)	0.18 (0.17)	0.55(0.18)
D _v 90 (µm)	0.44 (0.49)	0.64 (0.65)	0.59 (0.65)	2.75 (0.41)

Ejemplo 2

Estudio comparativo para evaluar el efecto sobre parámetros pK de una administración oral de composiciones de talnetanto a perros Beagle machos consientes.

Se colocó un catéter en la vena cefálica de cada uno de cuatro perros Beagle macho en ayunas. A cada perro se le administró media Tableta A (la composición de ésta se muestra en la Tabla 2 - la forma de dosificación del invento). Las muestras de sangre fueron recolectadas a través de un catéter antes de la dosificación y en los siguientes momentos después de dosificación: 15, 30, 45, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 480, 600 y 1440 minutos. El plasma fue preparado y almacenado congelado para el análisis. Las

concentraciones de plasma de talnetanto (límite de cuantificación = 10 ng/mL) fueron cuantificadas mediante un método LC/MD/MS. Se utilizó análisis no compartimental para el análisis farmacocinético de concentración de plasma versus datos de tiempo de muestreo actual. Los perros fueron alimentados 6 horas después de la dosificación (después de la recolección de la muestra de sangre de 6 horas) y el alimento se retiró una hora después.

Después de un periodo de lavado (de reposo farmacológico) de una semana, el procedimiento se repitió sobre los mismos cuatro perros con la Tableta B. Después de un periodo adicional de lavado de una semana, el procedimiento se repitió con la Tableta C, y así sucesivamente con la Tableta D (las tabletas B, C y D son ejemplos comparativos).

Tabla 2

Tableta	Componentes (mg/tableta)	Dosis (mg/kg)
A	Talnetanto ^a (1000) Laurilsulfato sódico ^a (1.5) Povidona ^a (8.5) Manitol ^a (50) Avicel PH 200 ^b (205.9) Crospovidona ^b (38.70) Dióxido de silicona Coloidal ^b (4) Estearato de Magnesio ^b (2.9) Opadry amarillo ^b (11.25)	5.46±0.60 (n=3)
B	Talnetanto ^a (100) Poloxamer 127 ^a (8.5) Povidona ^a (5) Natrosol 250SL ^a (10) Avicel PH 200 ^b (205.9) Crospovidona ^b (38.70) Dióxido de silicona Coloidal ^b (4) Estearato de Magnesio ^b (2.9) Amarillo Opadry ^b (11.25)	5.09 ± 0.66 (n=4)
C	Talnetanto ^a (100) Poloxamer 188 ^a (20.0.3) Povidona ^a (10.01) Avicel PH 200 ^b (199.36) Crospovidona ^b (38.70) Dióxido de silicona Coloidal ^b (4) Estearato de Magnesio ^b (2.9) Amarillo Opadry ^b (11.25)	5.43 ± 0.76 (n=4)
D	Talnetanto ^a (100) Poloxamer 188 ^a (10) Povidona ^a (10)	5.49 ± 0.66 (n=4)

	Avicel PH 200 ^b (209.4) Crospovidona ^b (38.70) Dióxido de sílica Coloidal ^b (4) Estearato de Magnesio ^b (2.9) Amarillo Opadry ^b (11.25)	
--	--	--

Las composiciones secadas por atomización utilizadas en las tabletas A, B, C y D se prepararon al combinar ingredientes marcados con el superíndice "a" en una forma similar a los métodos descritos en el Ejemplo 1. Cada dispersión fue molida en húmedo para proporcionar un D_{v90} de 0.5 µm. Después del secado por atomización, las composiciones fueron entabletadas utilizando los ingredientes marcados con el superíndice "b") utilizando tecnología de entabletado estándar familiar para una persona con experiencia.

Los resultados del estudio aparecen en la Tabla 3. Los resultados muestran que la administración de la Tableta A (la composición del invento) produjo una mejoría significativa en biodisponibilidad en comparación con los ejemplos comparativos (Tabletas B, C y D). Además los resultados muestran que los valores para la Tableta A fueron más consistentes entre los sujetos.

La biodisponibilidad relativa promedio para las tres formulaciones contra la Tableta C se calculó al determinar la biodisponibilidad relativa para cada animal, luego calculando el promedio y la desviación estándar de los valores de biodisponibilidad relativa individuales. En general, la biodisponibilidad relativa promedio de la Tableta A fue 1.96 ± 0.34, los valores individuales fueron 1.81, 2.35 y 1.72.

C_{max} es la concentración máxima de plasma de talnetanto lograda. T_{max} es el tiempo después de administración en el cual la concentración máxima fue lograda. AUC es el Área Bajo la Curva de un gráfica de concentración de plasma contra tiempo. AUC(0- t) se refiere al área desde tiempo cero a la última concentración cuantificable en el tiempo t. AUC (0- 360) se refiere al área desde tiempo cero a t = 360 minutos.

Tabla 3

Tableta	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (min)	AUC (0- 360) (min.µg/mL)	AUC (0- t) (min.µg/mL)	Biodisponibilidad Oral Relativa
---------	-----------------------------	---------------------------	-----------------------------	---------------------------	------------------------------------

					<u>AUC (0- 360)</u> AUC (0- 360) _{Tableta C}
A	4.04 ± 0.287	521.0 ± 68.4	742.1 ± 117.2	3306.0 ± 117.2	1.96 ± 0.34
B	2.20 ± 0.796	480.0 ± 0.0	345.7 ± 139.2	1373.4 ± 730.3	1.03 ± 0.23
C	2.15 ± 0.669	278.3 ± 307.5	336.8 ± 121.2	1654.0 ± 1354.8	1.00 ± 0.00
D	1.94 ± 0.850	419.8 ± 206.3	305.3 ± 109.8	1391.1 ± 395.7	0.94 ± 0.27

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una composición secada por atomización, la composición comprende i) partículas de talnetanto con un D_{v90} en el rango entre 0.1 y 2.0 μm , ii) uno o más surfactantes iónicos y iii) uno o más vehículos solubles, el proceso comprende a) la trituración en húmedo de una dispersión de partículas de talnetanto sólidas hasta D_{v90} en el rango entre 0.1 y 2.0 μm , cuya dispersión comprende uno o más surfactantes iónicos y uno o más vehículos solubles, luego b) secado por atomización o granulación por atomización de la dispersión resultante.
2. Un proceso según la reivindicación 1 en donde la dispersión es triturada en húmedo en un medio con base en agua.
3. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde la dispersión contiene entre 5 y 50% por peso de talnetanto.
4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la dispersión contiene entre 15 y 30% por peso de talnetanto.
5. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde el surfactante iónico es un surfactante aniónico.
6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el surfactante iónico es laurilsulfato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio.
7. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde el surfactante iónico es laurilsulfato sódico.

8. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde la concentración del surfactante en la composición secada por atomización oscila entre 0.5 y 3% por peso de talnetanto.
9. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde la concentración de surfactante en la dispersión antes del secado por atomización oscila entre 0.05 y 5.0% por peso de la dispersión.
10. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde la dispersión contiene entre 0.001 y 0.1 moles de surfactante iónico por mol de talnetanto.
11. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde el uno o más vehículos solubles es un azúcar soluble.
12. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde el uno o más vehículos solubles es seleccionado del grupo que consta de manitol, sorbitol, lactosa, lactitol, xilitol, trehalosa, dextrosa, sacarosa, maltosa, fructosa, maltitol, xilitol, eritritol, polidextrosa, isomalta, ciclodextrina y almidón.
13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición secada por atomización comprende uno o más vehículos solubles seleccionados del grupo que consta de manitol, lactosa, eritritol, polidextrosa, isomalta y lactitol.
14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la concentración del uno o más vehículos solubles en la composición secada por atomización oscila entre 10 y 75% por peso de talnetanto.
15. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la concentración del uno o más vehículos solubles en la dispersión antes de la trituración en

húmedo o después de la trituración en húmedo oscila entre 0.1 y 30% por peso de la dispersión.

16. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde la composición secada por atomización comprende uno o más agentes anti- aglomeración.

17. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la concentración del agente anti- aglomeración en la composición secada por atomización oscila entre 2 y 10% por peso de talnetanto.

18. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde la concentración del agente anti- aglomeración en la dispersión antes del secado por atomización oscila entre 0.1 y 10.0% por peso de la dispersión.

19. Una composición farmacéutica secada por atomización que comprende i) partículas de talnetanto con un D_{v90} en el rango entre 0.1 y 2.0 μm , ii) uno o más surfactantes iónicos y iii) uno o más vehículos solubles.

20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 en donde el surfactante iónico es un surfactante aniónico.

21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 19 o 20 en donde el surfactante iónico es laurilsulfato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio.

22. Una composición farmacéutica según cualquiera la reivindicaciones 19 a 21, en donde el surfactante iónico es laurilsulfato sódico.

23. Una composición farmacéutica según cualquiera la reivindicaciones 19 a 22 en donde la concentración del surfactante en la composición secada por atomización oscila entre 0.5 y 3% por peso de talnetanto.

24. Una composición farmacéutica según cualquiera de la reivindicaciones 19 a 23 en donde el uno o más vehículos solubles es un azúcar soluble.
25. Una composición farmacéutica según cualquiera la reivindicaciones 19 a 24, en donde el uno o más vehículos solubles es seleccionado del grupo que consta de manitol, sorbitol, lactosa, lactitol, xilitol, trehalosa, dextrosa, sacarosa, maltosa, fructosa, maltitol, xilitol, eritritol, polidextrosa, isomalta, ciclodextrina y almidón.
26. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 25 en donde la composición secada por atomización comprende uno o más vehículos solubles seleccionados del grupo que consta de manitol, lactosa, eritritol, polidextrosa, isomalta y lactitol.
27. Una composición farmacéutica según cualquiera de la reivindicaciones 19 a 26 en donde la concentración del uno o más vehículos solubles en la composición secada por atomización oscila entre 10 y 75% por peso de talnetanto.
28. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 27 en donde la composición secada por atomización comprende uno o más agentes anti-aglomeración.
29. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 28 en donde la concentración del agente anti- aglomeración en la composición secada por atomización oscila entre 2 y 10% por peso de talnetanto.
30. Una forma de dosificación que comprende una composición definida por cualquiera de las reivindicaciones 19 a 29.
31. Una forma de dosificación según la reivindicación 30 administrada de manera oral.
32. Una forma de dosificación según la reivindicación 31 administrada como una tableta.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PB60811	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/010350	International filing date (day/month/year) 28/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/03/2004
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

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

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

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

1. Basis of the report

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

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 29.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K9/16 A61K31/47

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)
A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, 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	WO 02/094187 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; HAY, DOUGLAS, WILLIAM, PIERRE; SANGER,) 28 November 2002 (2002-11-28) cited in the application page 2, line 3 - line 13; claims page 10, line 3 - line 12 page 11, line 8 - line 15	1-32
A	EP 0 499 299 A (STERLING WINTHROP INC; NANOSYSTEMS L.L.C) 19 August 1992 (1992-08-19) cited in the application page 3, line 19 - line 26 page 4, line 13 - line 15 page 4, line 32 - line 37 page 5, line 19 - line 22 page 5, line 45 - line 46	1-32

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" documents relating 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.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2006

Date of mailing of the international search report

07/03/2006

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentean 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010350

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/169181 A1 (PAIRET MICHEL ET AL) 14 November 2002 (2002-11-14) paragraph '0003! paragraph '0008! paragraph '0057!	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/010350

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02094187	A	28-11-2002	BR 0209662 A	20-04-2004
			CA 2447063 A1	28-11-2002
			CN 1509175 A	30-06-2004
			CZ 20033115 A3	15-09-2004
			EP 1387687 A2	11-02-2004
			HU 0400966 A2	30-08-2004
			JP 2004534761 T	18-11-2004
			MX PA03010509 A	02-03-2004
			NO 20035121 A	17-11-2003
			NZ 529462 A	29-07-2005
			PL 367308 A1	21-02-2005
EP 0499299	A	19-08-1992	AT 195416 T	15-09-2000
			AU 654836 B2	24-11-1994
			AU 1014792 A	30-07-1992
			CA 2059432 A1	26-07-1992
			DE 69231345 D1	21-09-2000
			DE 69231345 T2	26-04-2001
			DK 499299 T3	02-01-2001
			ES 2149164 T3	01-11-2000
			FI 920321 A	26-07-1992
			GR 3034759 T3	28-02-2001
			HU 62462 A2	28-05-1993
			IE 920217 A1	29-07-1992
			IL 100754 A	16-10-1996
			JP 3602546 B2	15-12-2004
			JP 4295420 A	20-10-1992
			KR 200061 B1	15-06-1999
			MX 9200291 A1	01-10-1992
			NO 920334 A	27-07-1992
			NZ 241362 A	25-06-1993
			PT 499299 T	31-01-2001
			SG 55104 A1	21-12-1998
			RU 2066553 C1	20-09-1996
			US 5145684 A	08-09-1992
			US 5399363 A	21-03-1995
US 2002169181	A1	14-11-2002	US 2003212075 A1	13-11-2003

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/JS2005/010350

International filing date (day/month/year)
28.03.2005

Priority date (day/month/year)
30.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K9/18, A61K31/47

Applicant
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Martin, E

Telephone No. +31 70 340-2982



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/010350

54

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/010350

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-32
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/010350

Re Item V.

- 1 Reference is made to the following document (for relevant passages see search report):

D1 : WO 02/094187 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; HAY, DOUGLAS, WILLIAM, PIERRE; SANGER,) 28 November 2002 (2002-11-28)

- 2 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses talnetant particles having a size of 2 to 10 micrometer.

From this, the subject-matter of independent claim 1 differs in that: the particles are spray-dried and comprise at least one ionic surfactant and one or more soluble carriers.

- 2.1 The subject-matter of claim 1 is therefore novel (Article 33(2) PCT)
The problem to be solved by the present invention may be regarded as: the provision of spray dried talnetant particles which have the same size as the freshly-milled particles, when dispersed in aqueous medium.

- 2.2 The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: D1 is not concerned with spray-drying micronised talnetant and does not disclose the problem of the poor recovery of particle size.

- 2.3 Claims 2-18 are dependent on claim 1 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.

- 2.4 The same applies *mutatis mutandis* to independent claims 19 and 30, and dependent claims 20-29 and 31-32.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/010350

Re Item VIII.

- 1 The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1 and 19 are not clear.

The term D₉₀ used in claims 1 and 19 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096376-00000-0000
Fee: 2006-09-25 16:44:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios: 57

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096376-00000-0000
Fee: 2006-09-25 16:44:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE Y II
Eve: 379 FABRICACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 57

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (/)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO	RADICADOR
-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 se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

[Firma]
25 de Sep 06

Fecha:

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096376-00000-0000
Fec: 2006-09-25 18:44:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION
Folios: 57

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-096376-00000-0000
Fec: 2006-09-25 18:44:14 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 57

20-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

30/10/06

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
Dirección: One Franklin Plaza, PO Box 7929, Philadelphia, Pennsylvania 19101 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA Vlasios ANDRONIS
Rennan PAN
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA Ramlesh Rameshchandra PATEL
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/010350 Fecha Marzo 28, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/097077 Fecha Octubre 20, 2005

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS SECADAS POR ATOMIZACION

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16, 31/47

8

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 30, 2004

(31) Número de Solicitud

60/557.571

9

Comprobante de pago No. 06-72,733

Fecha Septiembre 20, 2006

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una composición secada por atomización, la composición comprende i) partículas de talnetanto con un D_{v90} en el rango entre 0.1 y 2.0 μm , ii) uno o más surfactantes iónicos y iii) uno o más vehículos solubles, el proceso comprende a) la trituración en húmedo de una dispersión de partículas de talnetanto sólidas hasta D_{v90} en el rango entre 0.1 y 2.0 μm , cuya dispersión comprende uno o más surfactantes iónicos y uno o más vehículos solubles, luego b) secado por atomización o granulación por atomización de la dispersión resultante.
2. Un proceso según la reivindicación 1 en donde la dispersión es triturada en húmedo en un medio con base en agua.
3. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde la dispersión contiene entre 5 y 50% por peso de talnetanto.
4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la dispersión contiene entre 15 y 30% por peso de talnetanto.
5. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde el surfactante iónico es un surfactante aniónico.
6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el surfactante iónico es laurilsulfato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio.
7. Un proceso según cualquiera la reivindicaciones anteriores en donde el surfactante iónico es laurilsulfato sódico.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
 2020

Doctor(a)
 RAISBECK J. IAN
 Apoderado(a) y/o Representante de
 SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

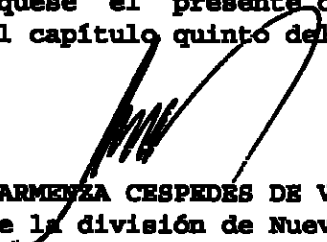
REFERENCIA	Radicación No.	6 96376
	Solicitud internacional	PCT/US2005/010350
	Fecha inicio fase nacional	30/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13882

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:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. 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 No.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 6-1 DIC. 2006 alvarado