

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PATENTE DE INVENCION

08-19888

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

SA DISPERSIONES SOLIDAS AMORFAS DE 7-CLORO-N,N5-TRIMETIL-49OXO-3

~~Penit-3,5-DIHTDRO-4H-PTETDAZINO(4,5-B)~~ INDOL-1-ACETAMIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K9/14 // A61K9/26 // A61K9/16
A61K31/5025 // A61P25/02

71. SOLICITANTE

SONOFAR AVENTIS U.S. LLC

DOMICILIO

BRIDGEWATER? NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

26/02/2008

SS



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019888- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 17:06:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS U.S. LLC Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América. Dirección: 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América Domicilio: Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Irwin C. JACOBS Five Valley Trail, Eureka, Missouri 63025, Estados Unidos de América 3. Micael GUILLOT 605 Westridge Ct., Phoenixville, Pennsylvania 19460, Estados Unidos de América 5. William L. ROCCO 111 Pennsylvania Avenue, Reading, Pennsylvania 19606, Estados Unidos de América 2. John D. HIGGINS 2015 Mallard Circle, Phoenixville, Pennsylvania 19460, Estados Unidos de América 4. Nancy M. FRANSON 144 Iron Bark Ct., Collegeville, Pennsylvania 19426, Estados Unidos de América 6. Khawla AbdullahABU-IZZA 115 Brigadoon Boulevard, Highland Mills, New York 10930, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2006/033022 Fecha: 24 de agosto de 2006 Publicación Internacional No. WO 2007/027494 A3 Fecha: 8 de marzo de 2007			
6 Título (54) DISPERSIONES SOLIDAS AMORFAS DE 7-CLORO-N,N,5-TRIMETIL-4-OXO-3-FENIL-3,5-DIHIDRO-4H-PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL-1-ACETAMIDA			
7 Clasificación Internacional (51) A61K 009/014 // A61K9/26 // A61K9/16 // A61K31/5025 // A61P25/02			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	29 de agosto de 2005	60/712.150

9

Comprobante de pago No.: 08-11,293

Fecha: 11 de febrero de 2008

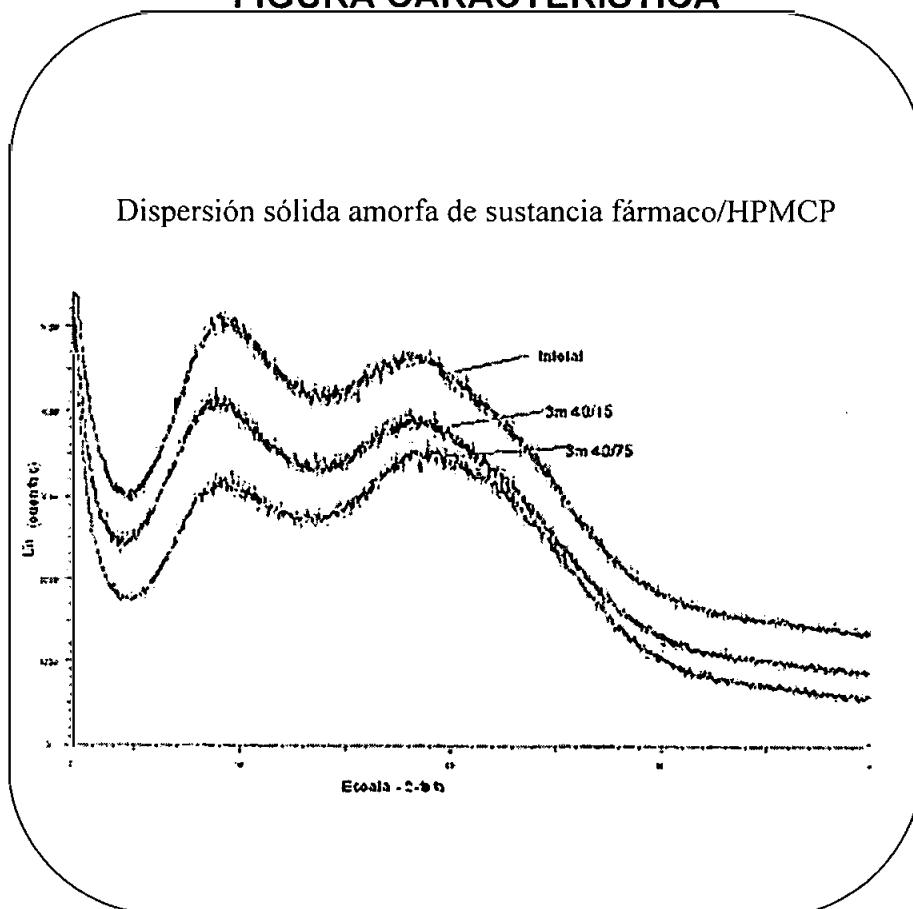
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

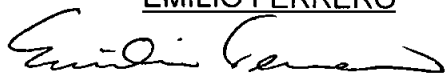
11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/027494 A3

Descripción:

Páginas 14 en el idioma original

Páginas 15 en español

Reivindicaciones: Número (s) 33

Figuras: Número (s) 11

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

4

88-

APOSTILLE

76180
5011

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

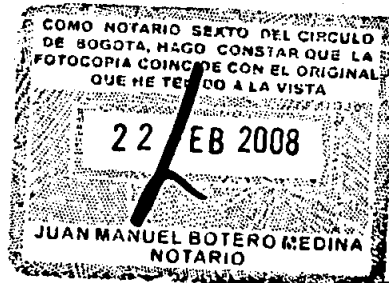
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
TINA M WISBESKI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
TINA M WISBESKI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF DECEMBER 2007
7. BY: Michellene Davis, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A312859
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Michellene Davis



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS U.S. LLC

domiciliado (s) en/of
55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Officer in the Colombian Consulate abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take the place of the absent or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named

para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agencias oficiales.

attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 29th day of October 2007

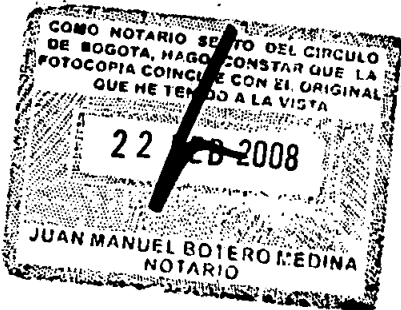
en/in Bridgewater, New Jersey USA

por/by

Andrea Q. Ryan, Attorney-in-Fact

Firma

Signature



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compañía

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de

que la dirección de dicha compañía es

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of

Andrea Q. Ryan

is authentic, that the signatory currently acts in the position of

Attorney-in-Fact

of the company **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC**

a company currently existing and organized under the laws of the State of Delaware, United States of America,

that the address is **55 Corporate Drive,**

Bridgewater,

New Jersey 08807,

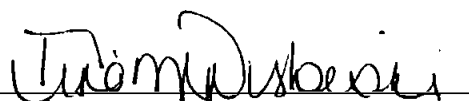
Estados Unidos de América

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Bridgewater, New Jersey USA

On October 30, 2007



El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) Tina M. Wisbeski
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009

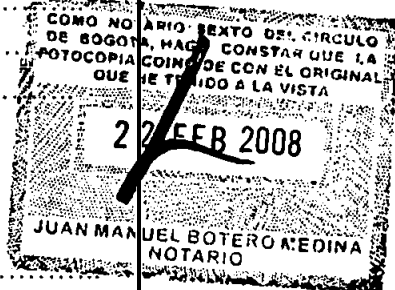
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country:
This public document
- has been signed by
- acting in the capacity of
- bears the seal/stamp of

Certified

- at 6. the
- by
- No.
- Seal/stamp 10. Signature



CERTIFICATE OF CORPORATE NAME AND ADDRESS

I/We, the undersigned,

do hereby certify:

- I. That **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** is a corporation which was duly incorporated and is presently existing under the laws of Delaware, U.S.A and whose principal office is located at 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, U.S.A. (the "Corporation");
- II. That "SANOFI-AVENTIS U.S.P. LLC" as shown on WO 2006/110607 is a typographical error of the corporation;
- III. That the Corporation has changed its address from "300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807, U.S.A." to "55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, U.S.A." on January 1, 2007; and
- IV. That Andrea Q. Ryan is a lawful representative(s) of the Corporation and he/she is duly authorized to make the documents relating to patents, utility models, designs and trademarks, including this Certificate, Power of Attorney and other documents concerning the recordation of certain rights and changes thereof, on behalf of the Corporation.

IN WITNESS WHEREOF,

I/we have set my/our hand(s) hereto this 30th day of October 2007.

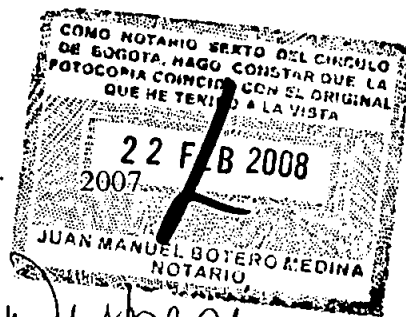
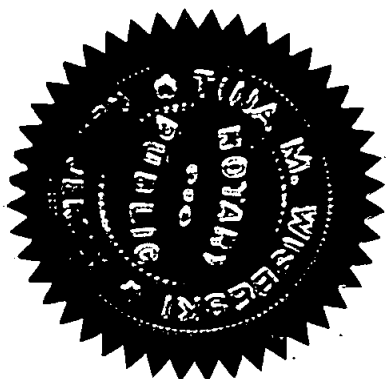
Company Name: Sanofi-Aventis U.S. LLC

Representative's Signature: Andrea Q. Ryan

Typed Name: Andrea Q. Ryan

Title: Attorney-in-Fact

Subscribed and sworn to before me this 30th day of October



By: Tina M. Wisbeski

TINA M. WISBESKI
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES AUG. 5, 2009

9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 06A/01.08 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

A continuación se traducen las legalizaciones de un documento de Representación y Poder escrito en inglés y español por el cual **SANOFI-AENTIS U.S. LLC**, sociedad domiciliada en 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América, otorga poder a **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y DANIEL PEÑA**.

Dado y firmado el 29 de octubre de 2007

En Bridgewater, New Jersey, E.U.A.

Por: [Firma ilegible]

Andrea Q. Ryan, Apoderado

CERTIFICACIÓN NOTARIAL –SOCIEDAD– en inglés y español referente a la existencia legal de **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** y a la capacidad legal de Andrea Q. Ryan para firmar el documento anterior.

Dado en Bridgewater, New Jersey, E.U.A.

El 30 de octubre de 2007

[Firma ilegible], Notario Público

Tina M. Wisbeski

Notario Público de New Jersey

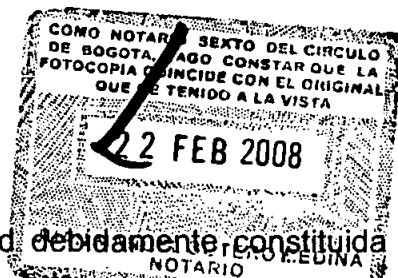
Mi comisión expira el 5 de agosto de 2009

CERTIFICADO DE RAZÓN Y DIRECCIÓN SOCIAL

Yo/Nosotros el/los suscrito(s)

por el presente certifico/certificamos:

- I. Que **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** es una sociedad debidamente constituida y existe actualmente bajo las leyes de Delaware, E.U.A. y su oficina principal está ubicada en 55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América (la "Sociedad");



- 10
- II. Que "SANOFI-AVENTIS U.S.P. LLC", como aparece en WO 2006/110607, es un error tipográfico de la sociedad;
 - III. Que la dirección de la Sociedad cambió de "300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807, E.U.A., por "55 Corporate Drive, Bridgewater, New Jersey 08807" el 1 de enero de 2007: y
 - IV. Que Andrea Q. Ryan es un representante legítimo de la sociedad y que está debidamente autorizado para hacer documentos relacionados con patentes, modelos de utilidad, diseños y marcas, incluyendo este Certificado, Poderes y otros documentos referentes a la inscripción de ciertos derechos y cambios ocurridos en los mismos, en nombre de la Sociedad.

EN FE DE LO CUAL,

He(mos) firmado hoy 30 de octubre de 2007

Nombre de la compañía: Sanofi-Aventis U.S. LLC

Firma del representante: [Firmado] Andrea Ryan

Nombre en imprenta: Andrea Q. Ryan

Cargo: Apoderado

Suscrito ante mí hoy 30 de octubre de 2007.

Por: [Firma ilegible], Notario Público

Tina M. Wisbeski

Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira el 5 de agosto de 2009

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961) FEB 2008

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

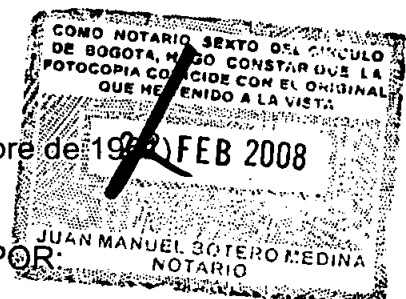
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:

TINA M WISBESKI

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE:

NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY

4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE



11

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 27 DE DICIEMBRE DE 2007
7. POR Michellene Davis, TESORERO DE NEW JERSEY
8. **No. A312859**
9. SELLO: SELLO DEL (ILEGIBLE), ESTADO DE NEW JERSEY
10. FIRMA (FIRMA ILEGIBLE)

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 16180-841-001-3

ENE 24/08

MMA\MMA\ID-117341\WPC16180

María E. Martelo
 TRADUCCION No.: 064701,08
 MARIA ELVIRA MARTELO
 Traductora e Interprete Oficial
 Inglés - Español - Inglés
 Res. No. 2879 Min. Justicia

MINISTRO
DE LA JUSTIA
2009 ENE 25 A 10:40
JEFE DE LEGALIA
850724 D.C.

**COMO NOTARIO TEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA**

22 FEB 2008

**JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO**

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/027494 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/033022

(22) International Filing Date: 24 August 2006 (24.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/712,150 29 August 2005 (29.08.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-AVENTIS U.S. LLC [US/US]; 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JACOBS, Irwin C. [US/US]; Five Valley Trail, Eureka, Missouri 63025 (US). HIGGINS, John D. [US/US]; 2015 Mullard Circle, Phoenixville, Pennsylvania 19460 (US). GUILLOT, Micael [US/US]; 605 Westridge Ct., Phoenixville, Pennsylvania 19460 (US). FRANSON, Nancy M. [US/US]; 144 Iron Bark Ct., Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). ROCCO, William L. [US/US]; 111 Pennsylvania Avenue, Reading, Pennsylvania 19606 (US). ABU-IZZA, Khawla

Abdullah [JO/US]; 115 Brigadoon Blvd., Highland Mills, New York 10930 (US).

(74) Agents: BENDER, Kelly et al.; Sanofi-Aventis U.S. LLC, Route 202-206, P. O. Box 6800, Bridgewater, New Jersey 08807 (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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, 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).

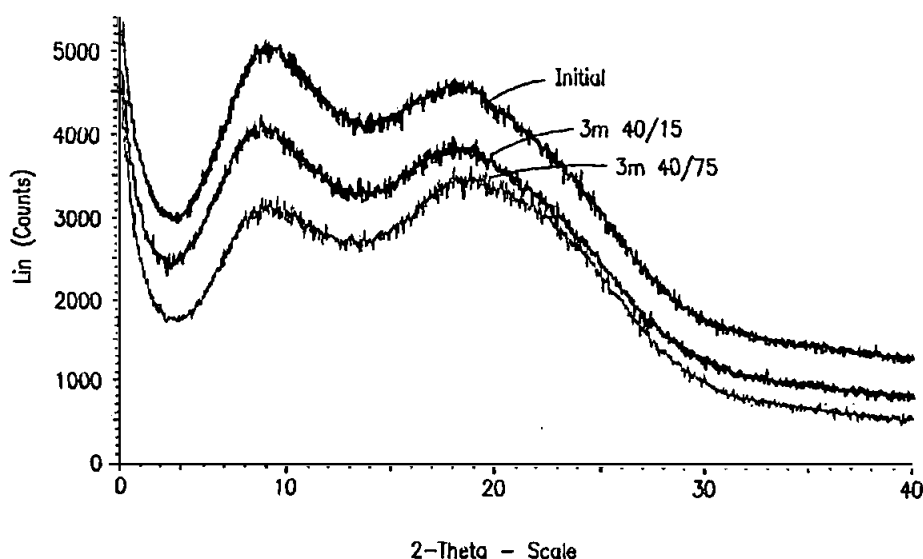
Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

[Continued on next page]

(54) Title: MORPHOUS SOLID DISPERSIONS OF 7-CHLORO-N,N, 5-TRIMETHYL-4-OXO-3-PHENYL-3, 5-DIHYDRO-4H-PYRIDAZINO [4, 5-B] INDOLE-1-ACETAMIDE

Drug substance/HPMCP amorphous solid dispersion



(57) Abstract: Disclosed are amorphous solid dispersion formulations comprising 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide.

WO 2007/027494 A3

13

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
(88) Date of publication of the international search report:
2 August 2007

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

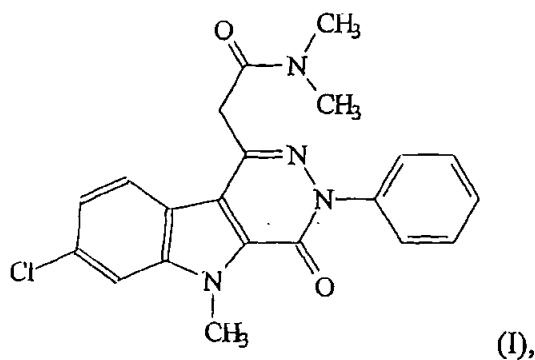
AMORPHOUS SOLID DISPERSIONS

The present invention relates to amorphous solid dispersions of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide, a pharmacological agent possessing a high affinity for the peripheral-type benzodiazepine receptors.

This invention also relates to processes for the preparation of these amorphous solid dispersions, to pharmaceutical compositions including such dispersions, and to methods of use thereof for the prevention and treatment of diseases related to peripheral-type benzodiazepine receptors.

BACKGROUND OF THE INVENTION

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide, which has the structure of Formula (I):



possesses a high affinity for the peripheral-type benzodiazepine receptors. The preparation, physical properties and beneficial pharmacological properties of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide are described in, for example, U.S. Patent No. 6,262,045 and, in particular, U.S. Patent No. 6,395,729, both of which are incorporated by reference in their entirety.

The limited solubility of crystalline 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide, prepared according to Example 1 of U.S. Patent No. 6,395,729, in both aqueous solutions and non-aqueous formulation solvents presents difficulties in the administration and storage of formulations containing this compound. Preliminary studies carried out with conventional formulations using this crystalline solid (such as formulations prepared by wet granulation or dry blend processes

using standard excipients well known to those of skill in the art) have led to limited absorption of the drug.

Attempts to improve the solubility of the pure drug substance, such as by preparing and utilizing amorphous forms of 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide, resulted in drug substance with limited physical stability. For example, such drug substance crystallized over time.

It has now been found that certain polymers are useful for preparing dispersions of solid amorphous 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide having significant solubility improvements over conventional formulations and also possessing significant physical stability improvements over amorphous drug substance alone. Solid amorphous dispersions of poorly soluble drugs in polymers are known generally to improve the solubility of drug products. However, such dispersions are generally unstable over time. Amorphous dispersions of drugs in polymers tend to convert to crystalline forms over time, which can lead to improper dosing due to differences of the bioavailability and solubility of crystalline drug material compared to amorphous drug material. One skilled in the art cannot predict which polymers, if any, would be useful for preparing stable amorphous dispersions for a particular drug product. The present invention, however, provides such stable amorphous dispersions with improved solubility.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides stable amorphous solid dispersions of the active agent, 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide.

The present invention also provides processes for preparing and to compositions comprising the amorphous solid dispersions of the instant invention, and to methods of use thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide in hydroxypropyl methylcellulose phthalate under stressed and unstressed conditions.

Figure 2 is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide in hydroxypropyl methyl cellulose acetate under stressed and unstressed conditions.

Figure 3 is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in cellulose acetate phthalate under stressed and unstressed conditions.

5

Figure 4 is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in the polymeric polymethacrylate, EUDRAGIT[®] L 100, under stressed and unstressed conditions.

0 **Figure 5** is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in hydroxypropylcellulose under stressed and unstressed conditions.

15 **Figure 6** is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in polyvinylpyrrolidone under stressed and unstressed conditions.

20 **Figure 7** is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in polyvinylpyrrolidone plus 10% citric acid under stressed and unstressed conditions.

25 **Figure 8** is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer under stressed and unstressed conditions.

25

Figure 9 is an X-ray powder diffractogram of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in hydroxypropyl methylcellulose phthalate.

30 **Figure 10** shows dissolution testing results showing the solubility/dissolution rate of amorphous solid dispersions of the invention, comparative amorphous solid dispersions, and pure crystalline drug substance in aqueous 0.25% sodium lauryl sulfate/0.01 M pH 7 phosphate buffer.

Figure 11 shows dissolution testing results comparing the solubility/dissolution rate of an amorphous solid dispersion of 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide in hydroxypropyl methylcellulose phthalate of the present invention and pure crystalline drug substance in aqueous 0.25% sodium lauryl sulfate/0.01 M pH 7 phosphate buffer.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions and Abbreviations

As used above, and throughout the description of the invention, the following abbreviations, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

CAP	cellulose acetate phthalate
CA	citric acid
DCM	dichloromethane
EtOH	ethanol
HPC	hydroxypropyl cellulose
HPMCAS	hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate
HPMCP	hydroxypropyl methylcellulose phthalate
PVP	polyvinylpyrrolidone

As used above, and throughout the description of the invention, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

The term "drug substance," as used herein, refers to 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide.

In general, the term "solid dispersion" refers to a system in a solid state comprising at least two components, wherein one component is dispersed throughout the other component or components. The term "amorphous solid dispersion" as used herein, refers to stable solid dispersions comprising amorphous drug substance and a stabilizing polymer. By "amorphous drug substance," it is meant that the amorphous solid dispersion contains drug substance in a substantially amorphous solid state form, that is at least 80% of the drug substance in the dispersion is in an amorphous form. More preferably at least 90% and most preferably at least 95% of the drug substance in the dispersion is in amorphous form.

A solid that is in the "amorphous" solid state form means that it is in a non-crystalline state. Amorphous solids generally possess crystal-like short range molecular arrangement, but

18

no long range order of molecular packing as are found in crystalline solids. The solid state form of a solid, such as the drug substance in the amorphous dispersion, may be determined by Polarized Light Microscopy, X-Ray Powder Diffraction (XPRD), Differential Scanning Calorimetry (DSC), or other standard techniques known to those of skill in the art.

5 The amount of drug substance in the amorphous dispersions of the present invention ranges from about 0.1% to about 30% by weight relative to the stabilizing polymer. In a preferred embodiment, the amount of drug substance ranges from about 1% to about 25%, more preferably from about 5% to about 20%, by weight relative to the stabilizing polymer.

10 The term "stabilizing polymer" as used herein, including the claims, refers to any one of hydroxypropyl methylcellulose phthalate (also known as HPMCP and/or hypromellose phthalate), cellulose acetate phthalate (also known as CAP), hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (also known as HPMCAS) and polymeric polymethacrylates, such as EUDRAGIT[®] L 100. The term shall also be understood to mean mixtures of any two or more of the aforementioned polymers. Preferred polymers of the invention include hydroxypropyl
15 methylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, and polymeric polymethacrylate.

In particularly preferred amorphous dispersions of the present invention, the drug substance is present in an amount of from about 5% to about 20% by weight relative to the stabilizing polymer and the stabilizing polymer is hydroxypropyl methylcellulose phthalate.

20 The amorphous solid dispersions are preferably prepared by dissolving the drug substance and the stabilizing polymer in a suitable solvent to form a feed solution and then spray drying the feed solution to form the amorphous solid dispersion as a powder. A "suitable solvent," as used herein, is a solvent or mixture of solvents in which both the drug substance and the polymer have adequate solubility, e.g. solubility that is greater than about 1 mg/ml. A mixture of solvents is preferred if the drug substance and stabilizing polymer
25 require different solvents to obtain the desired solubility. Examples of suitable solvents include dichloromethane, chloroform, ethanol, methanol, 2-propanol, ethylacetate, acetone, water or mixtures thereof. A preferred solvent is a mixture of dichloromethane and ethanol.

30 Spray drying is a process well known to those skilled in the art for preparing solid dispersions. In a preferred spray drying process of the present invention, the amorphous dispersion is formed by dispersing or dissolving the drug substance and the stabilizing polymer in a suitable solvent to form a feed solution, pumping the feed solution through an atomizer into a drying chamber, and removing the solvent to form the amorphous solid dispersion powder in the drying chamber. A drying chamber uses hot gases, such as forced

air, nitrogen, nitrogen-enriched air, or argon to dry particles. The feed solution can be atomized by conventional means well known in the art, such as a two-fluid sonicating nozzle and a two-fluid non-sonicating nozzle.

Although the amorphous dispersions of the present invention are preferably prepared
5 using conventional spray drying techniques, it will be understood that suitable amorphous solid dispersions may be formed utilizing other conventional techniques known to those skilled in the art, such as melt extrusion, freeze drying, rotary evaporation, drum drying, or other solvent removal process.

In another aspect of the invention, pharmaceutically acceptable excipients generally
10 used in the art are combined with the isolated amorphous solid dispersion powder to form a pharmaceutical composition. Such pharmaceutically acceptable excipients may include one or more fillers; diluents, for example microcrystalline cellulose, lactose, mannitol, pregelatinized starch and the like; disintegrants, for example, sodium starch glycolate, croscopovidone, croscarmellose sodium and the like; lubricants, for example, magnesium stearate, sodium
15 stearyl fumarate and the like; sweeteners, for example, sucrose, saccharin and the like; flavoring agents, for example, peppermint, methyl salicylate, orange flavoring and the like; colorants; preservatives; buffers; and/or other excipients depending on the dosage form used.

The pharmaceutical compositions of the present invention preferably contain a therapeutically effective amount of the drug substance. The term "therapeutically effective
20 amount," as used herein, refers to an amount of the drug substance present in the amorphous dispersion or pharmaceutical composition being administered that is sufficient to prevent development of or alleviate to some extent one or more of the symptoms of the disease being treated. Likewise, a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition refers to an amount of such composition that is sufficient to prevent development of, or alleviate to
25 some extent, one or more of the symptoms of the disease being treated. In determining the effective amount or dose, a number of factors are considered by the attending diagnostician, including, but not limited to: the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disease involved; the degree of involvement or the severity of the disease; the response of the individual patient; the particular dispersion being administered; the mode of
30 administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; the use of concomitant medication; and other relevant circumstances.

The pharmaceutical compositions of the present invention are generally administered orally to patients, which include, but are not limited to, mammals, for example, humans, in the

form of, for example, a hard or soft gelatin capsule, a tablet, a caplet, pills, granules or a suspension.

In another embodiment, the present invention relates to dosage forms comprising the pharmaceutical compositions described herein. Dosage forms include, but are not limited to, those selected from the group consisting of pills, hard or soft capsules, caplets, tablets, granules, and suspensions. Each dosage should contain the quantity of drug substance calculated to produce the desired therapeutic effect. Typically, the pharmaceutical compositions will be administered in dosage units containing from about 2 mg to about 2000 mg of the drug substance by weight of the composition, with a range of about 10 mg to about 1000 mg being preferred.

It will also be apparent to those skilled in the art that the pharmaceutical compositions of the present invention can be administered with other therapeutic and/or prophylactic agents and/or medicaments that are not medically incompatible therewith.

All components of the present compositions must be pharmaceutically acceptable. As used herein, a "pharmaceutically acceptable" component is one that is suitable for use with humans and/or other animals without undue adverse side effects (such as toxicity, irritation and allergic response) commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

The present invention further relates to the use of the pharmaceutical compositions of the invention in medicine.

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide is a selective and potent peripheral benzodiazepine receptor (PBR) ligand, and, as such, can be used for the prevention or treatment of peripheral neuropathies of different types, such as trauma-related or ischemic neuropathies, infectious, alcohol-related, drug-related or genetic neuropathies, as well as motoneuron conditions such as spinal amyotrophies and amyotrophic lateral sclerosis.

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide may also be used for the prevention or treatment of neurodegenerative diseases of the central nervous system, either of the acute type such as cerebrovascular accidents and cranial and medullary traumas, or of the chronic type such as autoimmune diseases (multiple sclerosis), Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other diseases in which the administration of neurotrophic factors is expected to have a therapeutic effect.

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide may also be used for the prevention or treatment of acute or chronic renal

insufficiency, glomerulonephritis, diabetic nephropathy; for the treatment or prevention of cardiac disease or disorder such as chronic heart failure, cardiac ischemia and insufficiency, myocardial infarction, ischemia of the lower limbs, coronary vasospasm, angina pectoris, pathological conditions associated with the cardiac valves, inflammatory cardiac diseases, side effects due to cardiotoxic medicaments or to the aftereffects of cardiac surgery, atherosclerosis and its thromboembolic complications, restenosis, graft rejections, conditions linked to incorrect proliferation or migration of the smooth muscle cells.

7-Chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide has shown pharmacological activity in animal models of rheumatoid arthritis by modulating the immune response, and is therefore also useful for the prevention or treatment of rheumatoid arthritis.

Literature data indicates that the peripheral-type benzodiazepine receptor could play a fundamental role in regulating cell proliferation and cancerization processes. In general, and in comparison with normal tissues, an increased density of peripheral-type benzodiazepine receptors is observed in various types of tumors and cancer. Therefore, 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide may also be used for the prevention or treatment of tumors and cancers.

The peripheral-type benzodiazepine receptors are also present in the skin and, by virtue of these, 7-chloro-*N,N*,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide may be used for the prophylaxis or the treatment of cutaneous stresses. The expression cutaneous stress is understood to mean the various situations which could cause damage in particular in the epidermis, regardless of the agent causing this stress. This agent may be inside and/or outside the body, such as a chemical or free-radical agent, or else outside, such as ultraviolet radiation.

The present invention, therefore, relates to a method of treating and/or preventing diseases related to peripheral-type benzodiazepine receptors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of an amorphous dispersion of the present invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

In one embodiment, the present invention relates to a method of treating or preventing a neurodegenerative disease, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of an amorphous dispersion of the

present invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

Another embodiment of the present invention is a method of treating or preventing neuropathy, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of an amorphous dispersion of the present invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

In another embodiment, the present invention relates to a method of treating or preventing cancer or tumors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of an amorphous dispersion of the present invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

Another embodiment of the invention is a method of treating or preventing cutaneous stresses, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of an amorphous dispersion of the present invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

A preferred embodiment of the invention is a method of treating or preventing rheumatoid arthritis, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of an amorphous dispersion of the present invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

Another preferred embodiment of the invention is a method for treating or preventing cardiac disease or a cardiac disorder, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of an amorphous dispersion of the present invention or a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention.

A subject of the present invention is the use of an amorphous solid dispersion of the present invention in the manufacture of medicinal products for the treatment of diseases related to peripheral-type benzodiazepine receptors, such as neurodegenerative diseases, neuropathies, cancer or tumors, cutaneous stresses, cardiac diseases or cardiac disorders, or rheumatoid arthritis.

The following examples will further illustrate the invention, without, however, limiting it thereto.

23

Example 1**Preparation of an amorphous dispersion of****20% drug substance in hydroxypropyl methylcellulose phthalate**

3.2 grams of hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP, commercially available as HP-55, Shin-Etsu Chemical. Co. Ltd., Tokyo, Japan) and 0.8 g of drug substance (which can be prepared by methods known in art, for example as described in U.S. Patent No. 6,395,729) were added to a mixture of 72 ml of dichloromethane (DCM) and 72 ml of ethanol (EtOH). The resulting clear feed solution was pumped through an ultrasonic atomizer (commercially available from Sonotek, operated at a frequency of 60Hz in top spray mode with an inlet gas temperature of 20°C and an outlet gas temperature of 18°C) into a drying chamber using a Harvard syringe pump at a feed rate of 2.2 ml/min. The solvent was removed to provide an amorphous solid dispersion.

Examples 2 to 4

The amorphous solid dispersions of Examples 2, 3, and 4 were prepared essentially according to the procedure described in Example 1, above, using the parameters listed in Table 1.

Table 1: Amorphous Dispersions

Ex. #	Amount of drug substance (g)	Polymer type	Amount of polymer (g)	Solvent system	Inlet temp. (°C)	Outlet temp. (°C)	Feed rate (ml/min)
2	0.8	hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical. Co. Ltd., Tokyo, Japan)	3.2	72 ml DCM and 72 ml EtOH	20	18	2.25
3	0.8	cellulose acetate phthalate (CAP, Eastman Chemical, Kingsport, Tenn.)	3.2	72 ml DCM and 72 ml EtOH	20	18	2.25
4	0.8	polymeric polymethacrylate (commercially available as EUDRAGIT® L 100, Degussa, Germany)	3.2	72 ml DCM and 72 ml EtOH	20	18	2.25

Comparative Examples 5 to 8

The amorphous solid dispersions of Comparative Examples 5, 6, 7, and 8 were prepared essentially according to the procedure described in Example 1, above, using the parameters listed in Table 2.

Table 2: Comparative Amorphous Dispersions

Comp. Ex. #	Amount of drug substance (g)	Polymer type	Amount of polymer (g)	Solvent system	Inlet temp. (°C)	Outlet temp. (°C)	Feed rate (ml/min)
5	0.8	hydroxypropylcellulose (HPC, Klucel® EF, Hercules Incorporated, Wilmington, Del., USA)	3.2	72 ml DCM and 72 ml EtOH	20	18	2.25
6	0.8	Polyvinylpyrrolidone (PVP, commercially available as Plasdone® K-25, International Specialty Products, Technologies, Wayne, NJ)	3.2	72 ml DCM and 72 ml EtOH	20	18	2.25
7	0.8	Polyvinylpyrrolidone (commercially available as Plasdone® K-25) plus 10% Citric acid	3.2	72 ml DCM and 72 ml EtOH	20	18	2.25
8	0.8	polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer (PVPVA, commercially available as Kollidon® VA 64, BASF, Germany)	3.2	72 ml DCM and 72 ml EtOH	20	18	2.25

Example 9

20% amorphous drug substance dispersed in HPMCP

5 Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (about 400 g) and the drug substance (about 100 g) were added to a mixture of dichloromethane (about 3.56 L) and ethanol (about 3.55 L). The resulting clear feed solution was pumped through a two-fluid nozzle atomizer with an inlet gas temperature of 44°C and an outlet gas temperature of 25°C and into a drying chamber at a feed rate of approximately 35g/min. The solvent was removed to provide about 500 g of
10 the amorphous dispersion wherein the product composition was 20% drug substance/80% HPMCP (HP-55).

Experimentals

X-Ray Power Diffractometry (XRPD) (Figures 1 to 9)

XRPD patterns of Examples 1 to 4 and 9 (Figures 1 to 4 and 9, respectively) and
15 Comparative Examples 5 to 8 (Figures 5 to 8, respectively) were obtained with a Bruker D8® ADVANCE X-ray powder diffractometer using copper K-alpha radiation. The instrument was equipped with parallel beam optics, and the tube voltage and amperage were set to 40 kV

and 40 mA, respectively. Samples were scanned at a rate of either 0.1 degrees/minute or 1.0 degree/minute in angle 2-theta.

The initial (non-stressed) XRPD patterns obtained for Examples 1 to 4 and 9 and Comparative Examples 5 to 8 all indicate that the drug substance is substantially in amorphous form.

Stability Studies (Figures 1 to 8)

The stabilities of Examples 1 to 4 and Comparative Examples 5 to 8 were determined after storage of samples at 40°C/15% relative humidity for three months. Additional samples were also stored in a high humidity chamber at 40°C/75% relative humidity for three months.

A sodium chloride saturated aqueous solution was used to generate the desired humidity for the high humidity chamber. The amorphous solid dispersions were filled into size 0 hard gelatin capsules, then placed in high density polyethylene bottles, which were placed in the chamber at 40°C.

Figures 1 to 8 show the XRPD patterns for the examples obtained initially, after 3 months at 40°C/15% relative humidity, and after 3 months at 40°C/75% relative humidity. These patterns indicate that Examples 1 to 4 (Figures 1 to 4) unpredictably remained stable (i.e. did not appreciably crystallize) even under stressing conditions, whereas Comparative Example 5 to 8 began to crystallize under stressing conditions, as shown in the XRPD patterns of Figures 5 to 8.

Dissolution Study (Figures 10 and 11)

The pure crystalline drug substance utilized in the following dissolution studies was prepared by dissolving 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide in hot N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), adding ethanol to form a precipitate, and isolating the solid.

Dissolution tests of Examples 1 to 4 and Comparative Examples 5 to 8 and pure crystalline drug substance were conducted with a paddle-type drug dissolution testing bath (available from Distek Inc.) at 75 RPM and a HP 8453 UV spectrophotometer at a wavelength of 320 nm. The following parameters were used: the drug substance concentration was 20 mg/500 ml of media, wherein the media was 0.25% sodium lauryl sulfate in water/0.01M pH 7 phosphate buffer; the temperature was 37°C; and the sampling time interval was 10 minutes. Two vessels for each sample were used.

20

The results of dissolution testing, which are shown in Figure 10, indicate that the amorphous solid dispersions of the present invention have significantly greater dissolution rates as compared to pure crystalline drug substance and Comparative Examples 5 to 8.

5

Dissolution studies were repeated for Example 9 using essentially the same procedure as described for the dissolution studies for Examples 1 to 4 and Comparative Examples 5 to 8. The amorphous solid dispersion of Example 9 showed a marked increase in dissolution rate as compared to pure crystalline drug substance. The results of this experiment are shown in Figure 11.

Bioavailability Study

10

The following study was performed to determine the bioavailability of a solid dispersion formulation according to the present invention relative to a conventional formulation under fasted conditions.

A convention formulation and a solid dispersion of the present invention were prepared as follows

15 :

Conventional Formulation

<u>Material</u>	<u>Amount (mg/capsule)</u>
Active Drug Substance (micronized)	20
Polysorbate 80	2.00
20 Microcrystalline Cellulose	125
Pregelatinized Starch	249
Croscarmellose Sodium	2.00
Magnesium Stearate	2.00

25

This conventional formulation was used as reference material and was manufactured using a standard wet-granulation process and filled into a size 0 hard gelatin capsule.

Solid Dispersion

30

<u>Material</u>	<u>Amount (mg/capsule)</u>
Hydroxyl propyl methylcellulose phthalate	100
Active Drug Substance	25

35

The solid dispersion was prepared according to Example 9, above, and filled into a size 0 hard gelatin capsule.

100 mg of active drug substance in a single oral dose of either the Conventional Formulation (n=7) or the Solid Dispersion (n=8) was given to humans and blood samples were pulled at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 and 48 hours. The samples were analyzed by LC/MS (liquid chromatography/mass spectrometry).

The results are provided in Table 3. C_{max} (maximum blood concentration) and AUC (area under concentration versus time plot) were significantly higher for the solid dispersion as compared to the control conventional formulation, thus indicating the improved bioavailability of the amorphous dispersions of the present invention.

5

Table 3: Bioavailability Study Results: Blood serum levels
in humans after oral administration

Parameter	Mean (SD)	
	Reference Capsule (n = 7)	Solid Disp (n = 8)
C _{max} (ng/mL)	38.5 (18.4)	340 (144)
t _{max} (h) [±]	6 (3.0, 36)	2.5 (1.5, 4)
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	500 (217)	2660 (1270)

Example 10

10

Tablets and capsules containing the pharmaceutical compositions of the present invention having the following composition can be produced in a conventional manner:

mg per tablet or capsule

15

Dispersion prepared according to Example 9	300
Microcrystalline cellulose	80
Sodium starch glycolate	16
Magnesium stearate	4
Total tablet or capsule weight	400

28

What is claimed is:

1. A solid dispersion comprising substantially amorphous 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide and a stabilizing polymer.

2. The solid dispersion according to claim 1, wherein said stabilizing polymer is one
5 or more polymers selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, and a polymethacrylate.

3. The solid dispersion according to claim 2, wherein said stabilizing polymer is hydroxypropyl methylcellulose phthalate.

0 4. The solid dispersion according to claim 2, wherein said stabilizing polymer is cellulose acetate phthalate.

5. The solid dispersion according to claim 2, wherein said stabilizing polymer is a polymethacrylate.

6. The solid dispersion according to claim 5, wherein the polymethacrylate is
5 EUDRAGIT® L 100.

7. The solid dispersion according to claim 1, wherein the 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide is present in an amount of from about 0.1% to about 30% by weight relative to the weight of the stabilizing polymer.

8. The solid dispersion according to claim 7, wherein the 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide is present in an amount of
10 from about 1% to about 25% by weight relative to the weight of the stabilizing polymer.

9. The solid dispersion according to claim 8, wherein the 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide is present in an amount of from about 5% to about 20% by weight relative to the weight of the stabilizing polymer.

25 10. The solid dispersion according to claim 9, wherein the stabilizing polymer is hydroxypropyl methylcellulose phthalate.

11. The solid dispersion according to claim 1, wherein at least 80% of the 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide is in amorphous form.

30 12. The solid dispersion according to claim 11, wherein at least 90% of the 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide is in amorphous form.

13. The solid dispersion according to claim 12, wherein at least 95% of the 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide is in amorphous form.

14. A pharmaceutical composition comprising a solid dispersion according to claim 1
5 and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

15. A pharmaceutical composition comprising a solid dispersion according to claim 10 and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

16. A method for the treatment or prevention of a disease or disorder linked to a dysfunction of peripheral-type benzodiazepine receptors, which comprises administering to a
10 patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a solid dispersion according to claim 1.

17. A method for the treatment or prevention of a disease or disorder linked to a dysfunction of peripheral-type benzodiazepine receptors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a
15 pharmaceutical composition according to claim 14.

18. A method for the treatment or prevention of a neurodegenerative disease, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a solid dispersion according to claim 1.

19. A method for the treatment or prevention of a neurodegenerative disease, which
20 comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 14.

20. A method for the treatment or prevention of neuropathy, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a solid dispersion according to claim 1.

21. A method for the treatment or prevention of neuropathy, which comprises
25 administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 14.

22. A method for the treatment or prevention of cancer or tumors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective
30 amount of a solid dispersion according to claim 1.

23. A method for the treatment or prevention of cancer or tumors, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 14.

30

24. A method for the treatment or prevention of a cutaneous stress, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a solid dispersion according to claim 1.

5 25. A method for the treatment or prevention of a cutaneous stress, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 14.

26. A method for the treatment or prevention of rheumatoid arthritis, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a solid dispersion according to claim 1.

0 27. A method for the treatment or prevention of rheumatoid arthritis, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 14.

28. A method for the treatment or prevention of cardiac disease or a cardiac disorder, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a solid dispersion according to claim 1.

29. A method for the treatment or prevention of cardiac disease or a cardiac disorder, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 14.

30. A process of preparing the solid dispersion according to claim 1 comprising the steps of:

10 a) dissolving 7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acetamide and a stabilizing polymer in a suitable solvent to form a feed solution;

b) pumping the feed solution through an atomizer; and

15 c) removing the solvent to form the solid dispersion.

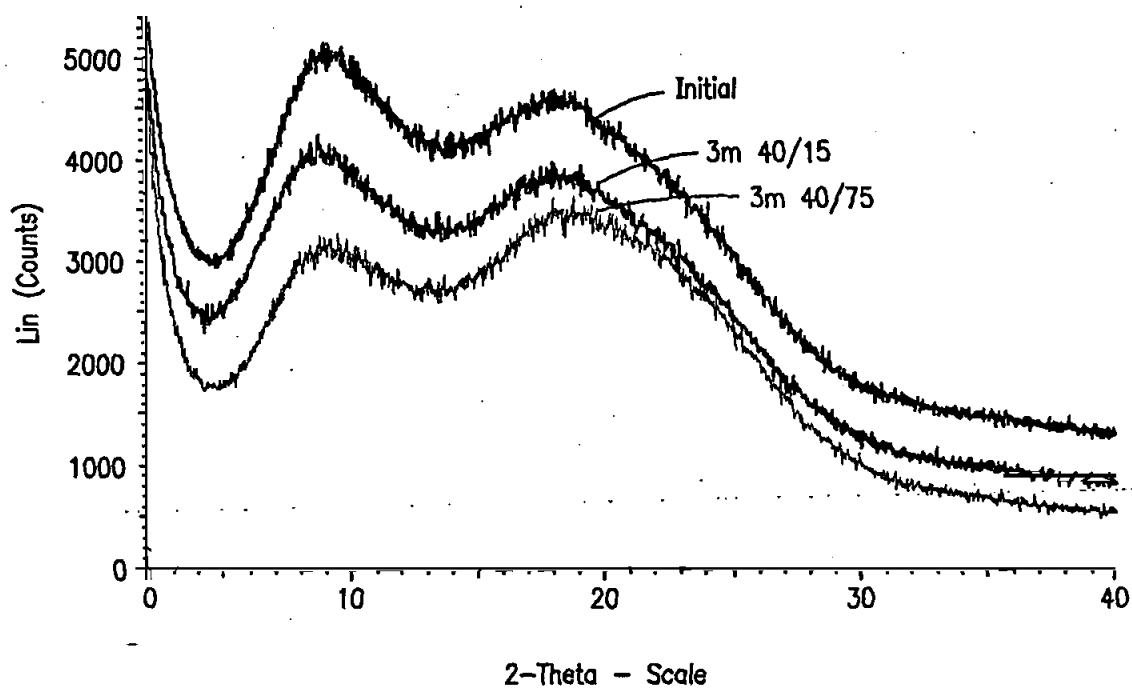
31. The process according to claim 30 wherein the suitable solvent is one or more solvents selected from the group consisting of dichloromethane, chloroform, ethanol, methanol, 2-propanol, ethylacetate, acetone, and water.

30 32. The process according to claim 30 wherein the stabilizing polymer is selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate, and polymethacrylate.

31

33. The process according to claim 30 wherein the stabilizing polymer is hydroxypropyl methylcellulose phthalate and the suitable solvent is a 50:50 mixture by volume of dichloromethane and ethanol.

Drug substance/HPMCP amorphous solid dispersion

**FIG. 1**

2/11

Drug substance/HPMCAS amorphous solid dispersion

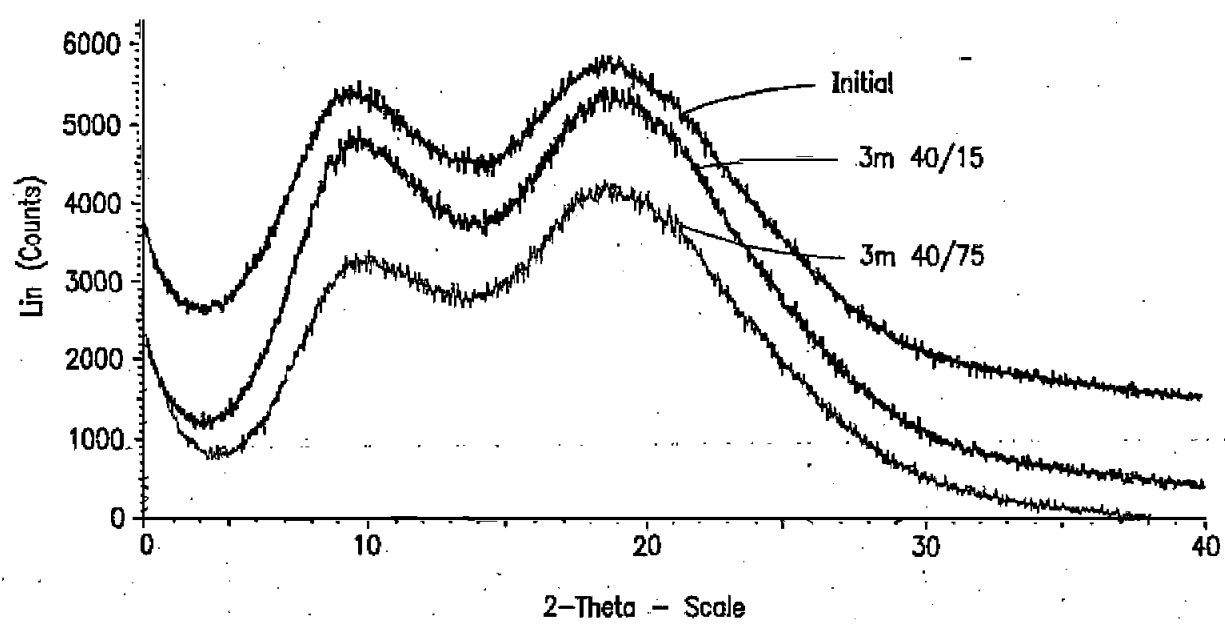


FIG. 2

3/11

Drug substance/CAP amorphous solid dispersion

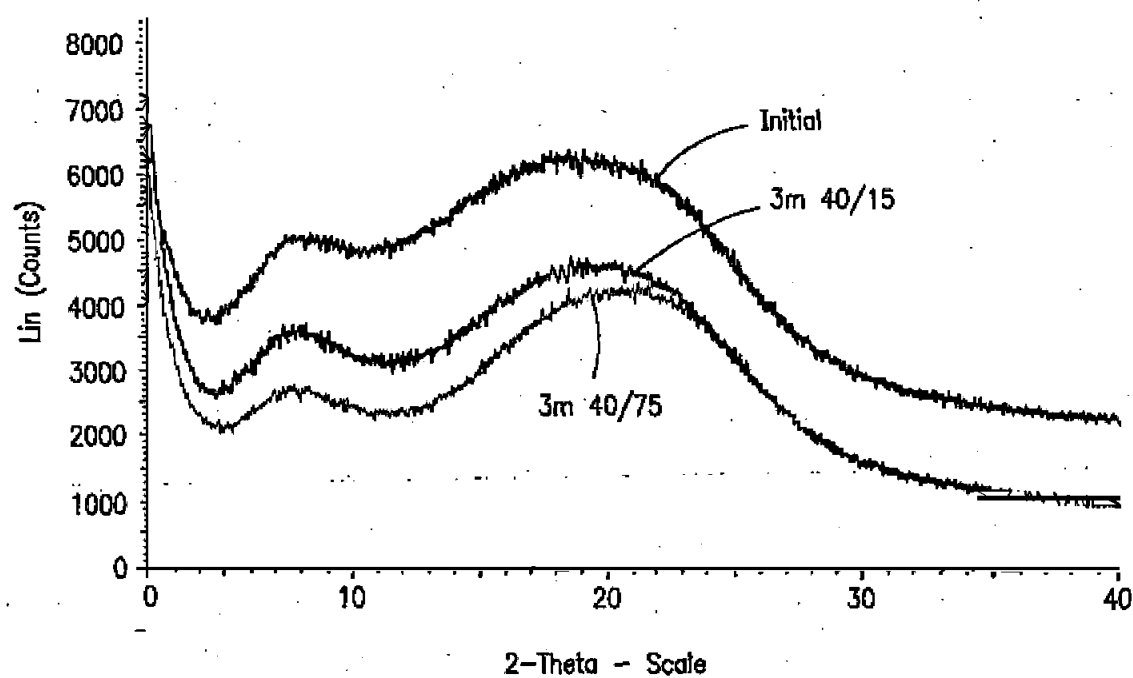


FIG. 3

33

4/11

Drug substance/EUDRAGIT[®] L 100 amorphous solid dispersion

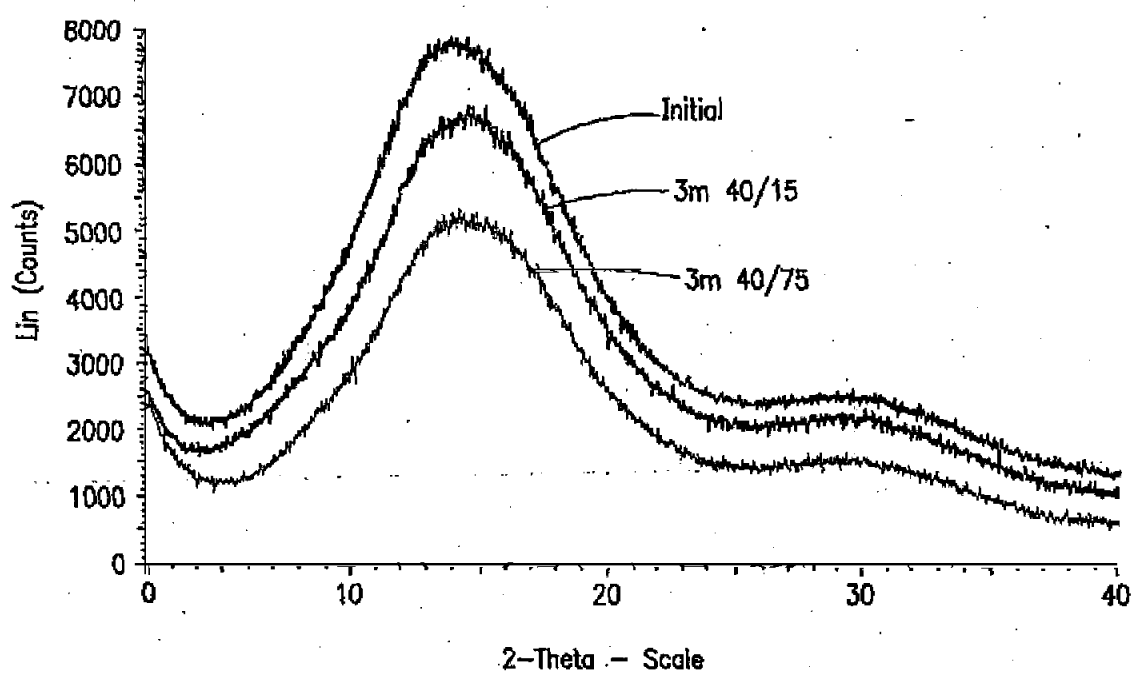
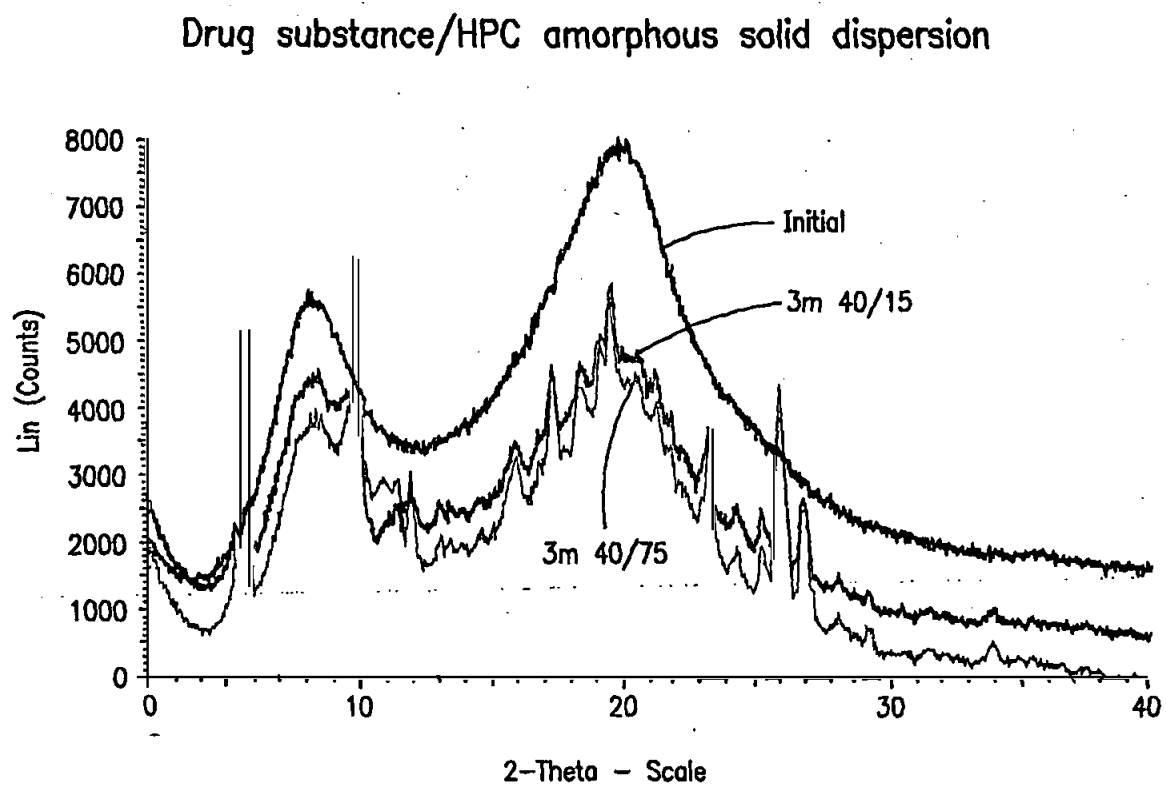


FIG. 4

5/11

**FIG. 5**

Drug substance/PVP amorphous solid dispersion

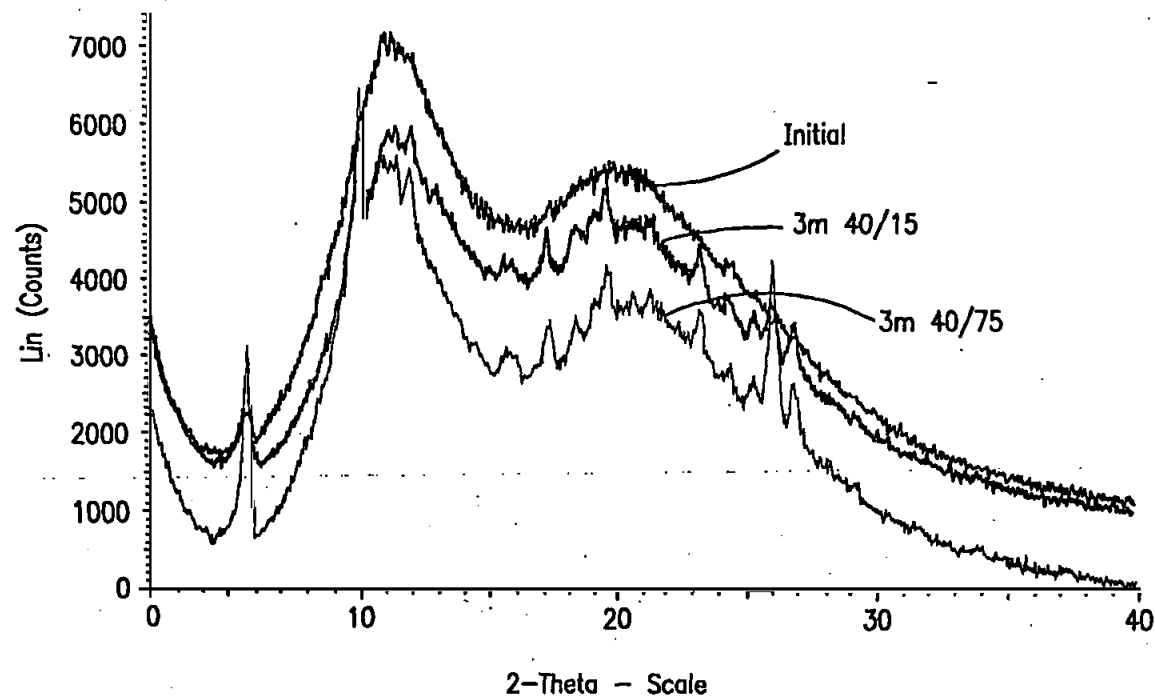
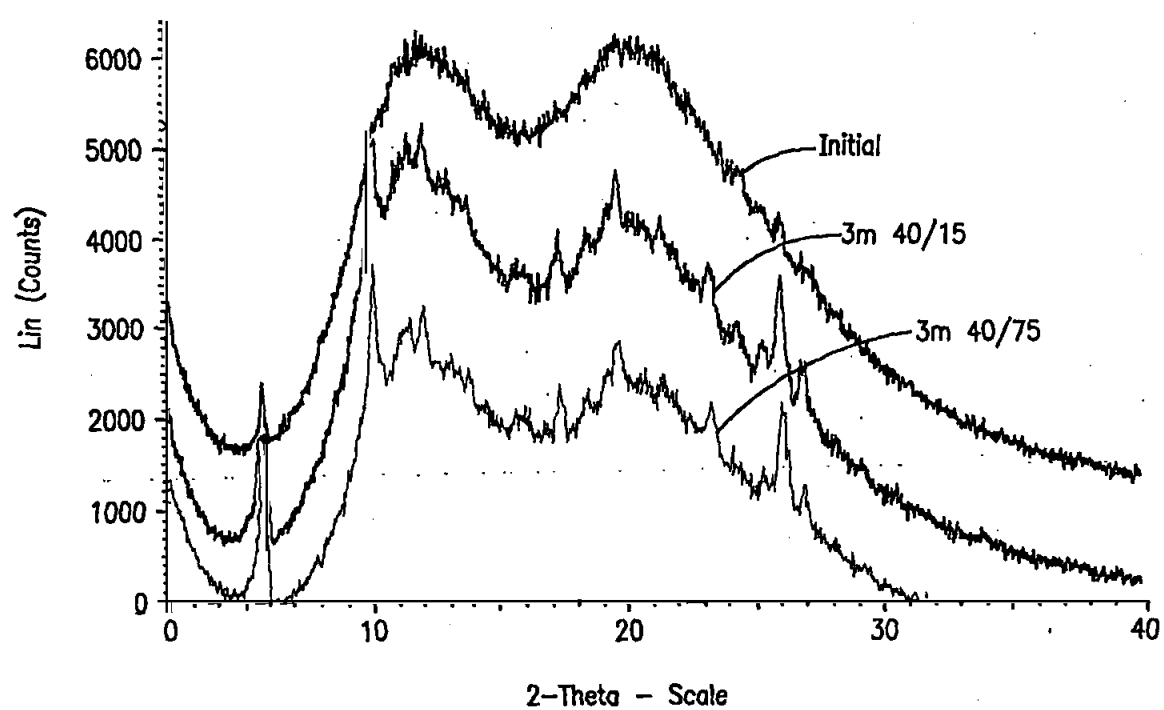


FIG. 6

58

7/11

Drug substance/PVPCA amorphous solid dispersion

**FIG. 7**

8/11

Drug substance/PVPVA amorphous solid dispersion

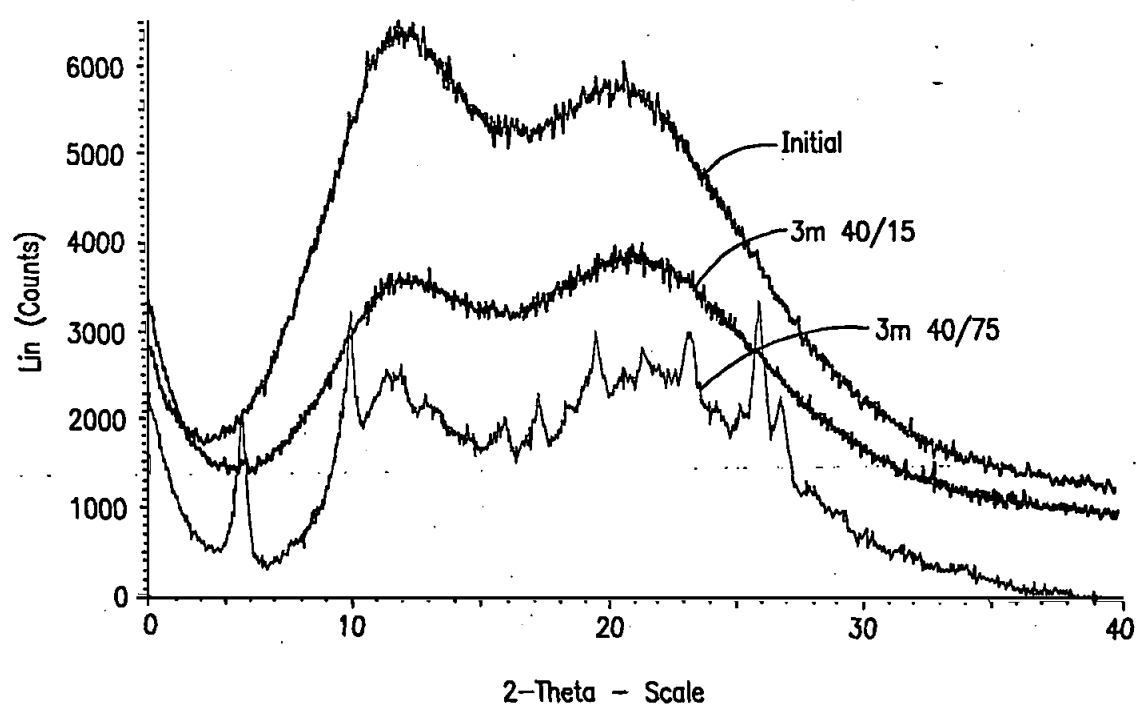
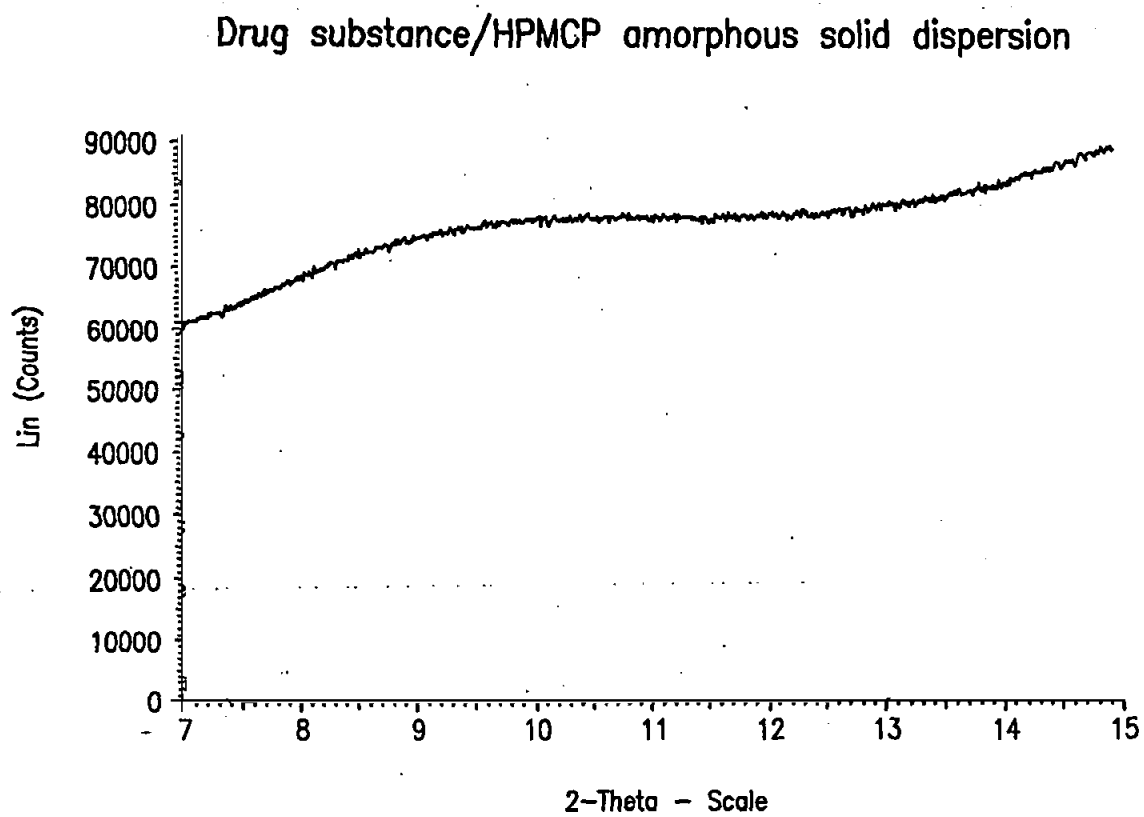


FIG. 8

9/11

**FIG. 9**

Dissolution of Solid Dispersion

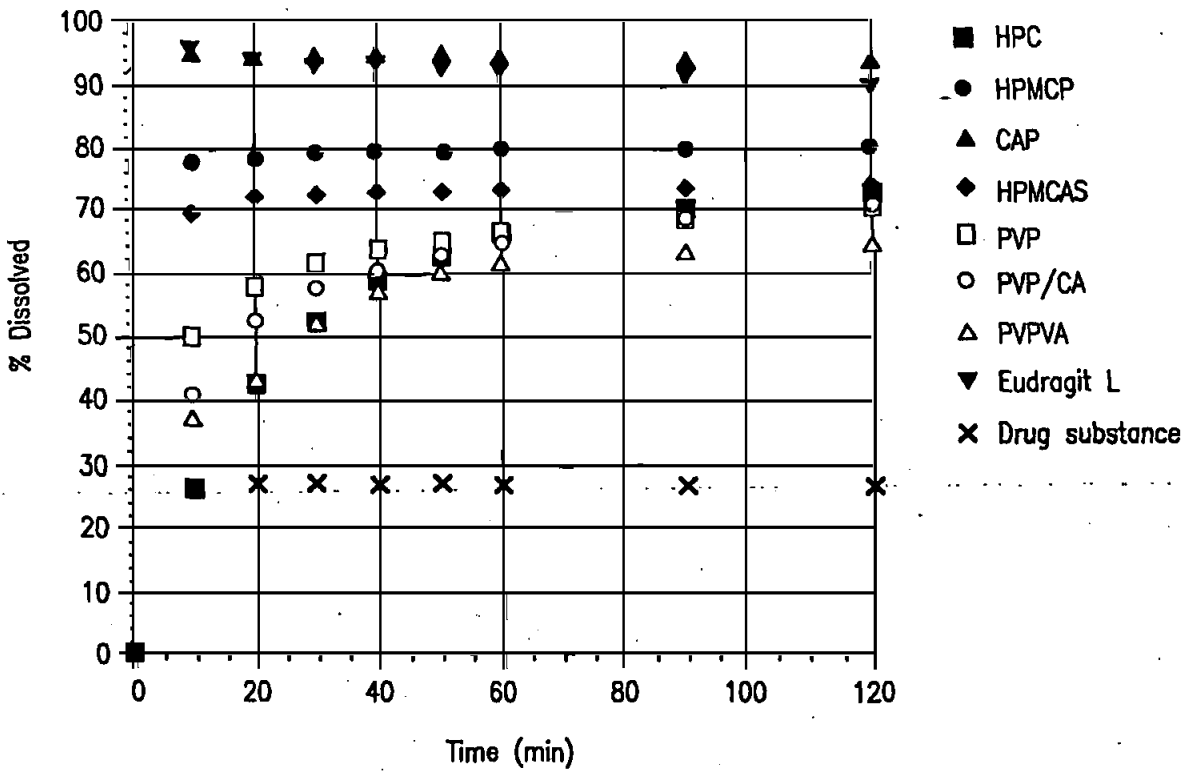


FIG. 10

22

Dissolution of Solid Dispersion vs. Drug Substance

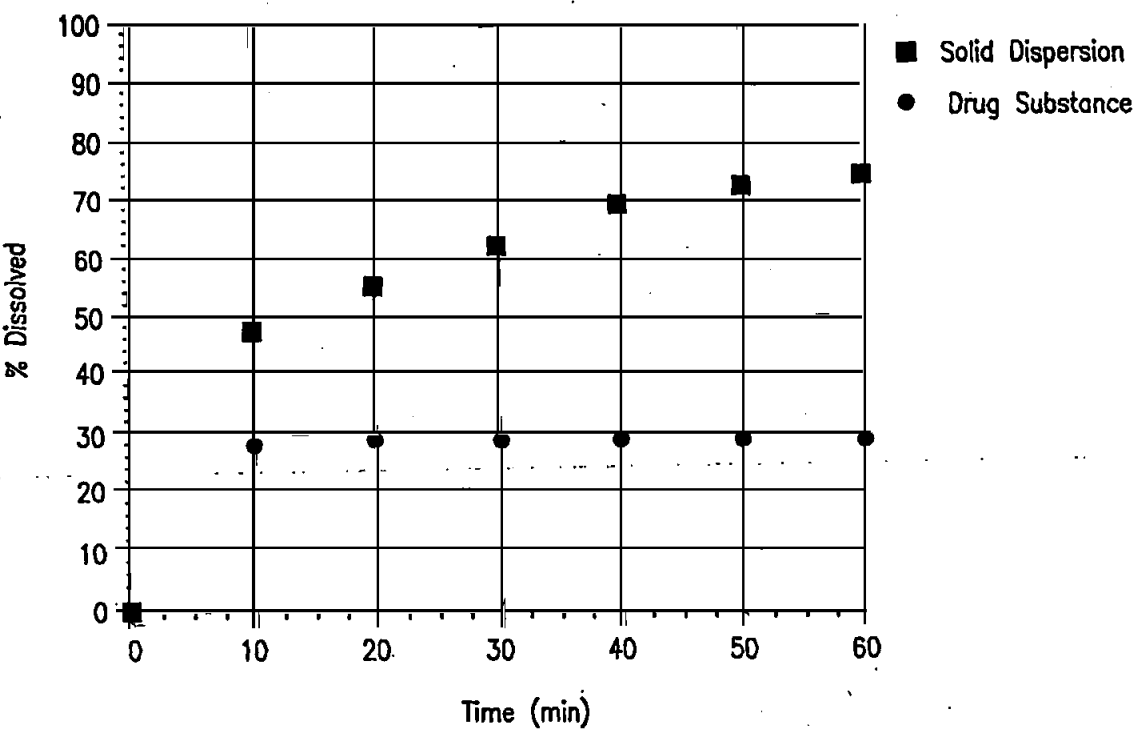


FIG. 11

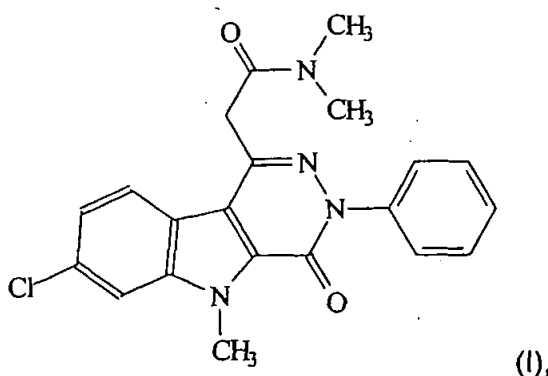
DISPERSIONES AMORFAS SÓLIDAS

La presente invención se refiere a dispersiones sólidas amorfas de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, un agente farmacológico que posee un alta afinidad por los receptores de benzodiazepina de tipo periférico.

Esta invención también se refiere a procesos para la preparación de estas dispersiones sólidas amorfas, a composiciones farmacéuticas que incluyen estas dispersiones, y a métodos para su uso para la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con receptores de benzodiazepina de tipo periférico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, que tiene la estructura de fórmula (I):



posee una alta afinidad por los receptores de benzodiazepina de tipo periférico. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida se describen, por ejemplo, en la patente de EEUU nº 6.262.045, y en concreto en la patente de EEUU nº 6.395.729, incorporándose ambas como referencia en su totalidad.

La solubilidad limitada de la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, preparada según el ejemplo 1 de la patente de EEUU nº 6.395.729, en disoluciones acuosas y disolventes de formulaciones no acuosos presenta dificultades para la administración y conservación de formulaciones que contienen este compuesto. Los estudios preliminares realizados con formulaciones convencionales utilizando este sólido cristalino (como las formulaciones preparadas mediante procesos de granulación en húmedo o de mezcla en seco utilizando excipientes convencionales muy conocidos por los expertos en la técnica) han conducido a una absorción limitada del fármaco.

Los intentos para mejorar la solubilidad de la sustancia fármaco pura, como la preparación y utilización de formas amorfas de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, han producido una sustancia fármaco con limitada estabilidad física. Por ejemplo, esta sustancia fármaco cristalizó con el tiempo.

Ahora se ha descubierto que ciertos polímeros son útiles para preparar dispersiones de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida sólida amorfa que tienen significativas mejoras en la solubilidad frente a formulaciones convencionales, y también poseen significativas mejoras en la estabilidad física frente a la sustancia fármaco amorfa por sí sola. Se sabe que las dispersiones sólidas amorfas en polímeros de fármacos poco solubles mejoran, en general, la solubilidad de productos fármaco. Sin embargo, estas dispersiones, en general, son inestables a lo largo del tiempo. Las dispersiones amorfas de fármacos en polímeros tienden a convertirse en formas cristalinas con el tiempo, lo cual puede conducir a una dosificación inapropiada debido a diferencias en la biodisponibilidad y solubilidad del material fármaco cristalino comparado con el material fármaco amorfo. Un experto en la técnica no puede predecir qué polímeros, si es que existen, serán útiles para preparar dispersiones amorfas estables para un producto fármaco concreto. La presente invención, sin embargo, proporciona estas dispersiones amorfas estables con mejor solubilidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona dispersiones sólidas amorfas estables del agente activo, 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida.

La presente invención también proporciona procesos para preparar y composiciones que comprenden las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención, y a métodos para su uso.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La figura 2 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-

acetamida en acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La **figura 3** es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en acetato ftalato de celulosa bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La **figura 4** es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en polimetacrilato polimérico, EUDRAGIT® L 100, bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La **figura 5** es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en hidroxipropilcelulosa bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La **figura 6** es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en polivinilpirrolidona bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La **figura 7** es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en polivinilpirrolidina más ácido cítrico al 10% bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La **figura 8** es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La **figura 9** es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersion sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

La **figura 10** muestra los resultados del ensayo de disolución que muestra la velocidad de solubilidad/disolución de dispersiones sólidas amorfas de la invención, de dispersiones sólidas amorfas comparativas, y de la sustancia fármaco cristalina pura en laurilsulfato de sodio al 0,25% acuoso/tampón fosfato 0,01 M pH 7.

La **figura 11** muestra los resultados del ensayo de disolución que compara la velocidad de solubilidad/disolución de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida en ftalato de

hidroxipropilmetilcelulosa de la presente invención y sustancia fármaco cristalina pura en laurilsulfato de sodio al 0,25% acuoso/tampón fosfato 0,01 M pH 7.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones y Abreviaturas

5 Como se usan anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

	CAP	ftalato acetato de celulosa
10	CA	ácido cítrico
	DCM	díclorometano
	EtOH	etanol
	HPC	hidroxipropilcelulosa
	HPMCAS	acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa
15	HPMCP	ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa
	PVP	polivinilpirrolidona

20 Como se usan anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

La expresión "sustancia fármaco," tal como se utiliza en la presente, se refiere a 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida.

25 En general, la expresión "dispersión sólida" se refiere a un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes, en el que un componente se dispersa a través del otro componente o componentes. La expresión "dispersión sólida amorfa", tal como se utiliza, en la presente se refiere a dispersiones sólidas estables que comprenden la sustancia fármaco amorfa y un polímero estabilizante. Mediante "sustancia fármaco amorfa" se quiere indicar que la dispersión sólida amorfa que contiene la sustancia fármaco en una forma en estado sustancialmente sólido amorfo, 30 que constituye al menos 80% de la sustancia fármaco en la dispersión, se encuentra en forma amorfa. Más preferiblemente al menos 90%, y lo más preferible al menos 95% de la sustancia fármaco en la dispersión se encuentra en forma amorfa.

35 Un sólido que está en una forma en estado sólido "amorfo" significa que está en un estado no cristalino. Los sólidos amorfos en general poseen una disposición molecular de corto alcance de tipo cristalino, pero no la compactación molecular de

orden de largo alcance encontrada en los sólidos cristalinos. La forma en estado sólido de un sólido, como la sustancia fármaco en la dispersión amorfa, puede determinarse mediante microscopía de luz polarizada, difracción de polvo de rayos X (XPRD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), u otras técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

La cantidad de sustancia fármaco en las dispersiones amorfas de la presente invención varía de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso con relación al polímero estabilizante. En una realización preferida, la cantidad de sustancia fármaco varía de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso con relación al polímero estabilizante.

La expresión "polímero estabilizante", tal como se utiliza en la presente, incluyendo las reivindicaciones, se refiere a cualquier ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (también conocido como HPMCP y/o ftalato de hipromelosa), acetato ftalato de celulosa (también conocido como CAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (también conocido como HPMCAS) y polimetacrilatos poliméricos, como EUDRAGIT® L 100. También se entiende que la expresión significa mezclas de cualquiera de dos o más de los polímeros mencionados anteriormente. Los polímeros de la invención preferidos incluyen ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, y polimetacrilato polimérico.

En las dispersiones amorfas particularmente preferidas de la presente invención, la sustancia fármaco está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso con relación al polímero estabilizante, y el polímero estabilizante es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

Las dispersiones sólidas amorfas se preparan preferiblemente disolviendo la sustancia fármaco y el polímero estabilizante en un disolvente adecuado para formar una disolución de alimentación, y después secando por pulverización la disolución de alimentación para formar la dispersión sólida amorfa como un polvo. Un "disolvente adecuado," tal como se utiliza en la presente, es un disolvente o mezcla de disolventes en el que la sustancia fármaco y el polímero tienen la solubilidad adecuada, por ejemplo, una solubilidad mayor que aproximadamente 1 mg/ml. Se prefiere una mezcla de disolventes si la sustancia fármaco y el polímero estabilizante requieren diferentes disolventes para obtener la solubilidad deseada. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen diclorometano, cloroformo, etanol, metanol, 2-

20

propanol, acetato de etilo, acetona, agua o sus mezclas. Un disolvente preferido es una mezcla de diclorometano y etanol.

El secado por pulverización es un proceso muy conocido por los expertos en la técnica para preparar dispersiones sólidas. En un proceso de secado por pulverización preferido de la presente invención, la dispersión amorfa se forma dispersando o
5 disolviendo la sustancia fármaco y el polímero estabilizante en un disolvente adecuado para formar una disolución de alimentación, bombeando la disolución de alimentación a través de un atomizador hacia una cámara de secado, y retirando el disolvente para formar el polvo de la dispersión sólida amorfa en la cámara de secado. Un cámara de
10 secado utiliza gases calientes, como aire forzado, nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno, o argón, para secar las partículas. La disolución de alimentación puede atomizarse mediante medios convencionales muy conocidos en la técnica, como boquillas de sonicación de dos fluidos y boquillas de no sonicación de dos fluidos.

Aunque las dispersiones amorfas de la presente invención se preparan
15 preferiblemente utilizando técnicas de secado por pulverización convencionales, se entenderá que pueden formarse dispersiones sólidas amorfas apropiadas utilizando otras técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, como extrusión en estado fundido, liofilización, evaporación rotatoria, secado mediante tambor u otro proceso de eliminación del disolvente.

20 En otro aspecto de la invención, los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la técnica en general se combinan con el polvo de la dispersión sólida amorfa -aislado para formar una composición farmacéutica. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir una o más cargas; diluyentes, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón pregelatinizado y similares;
25 disgregantes, por ejemplo, almidón glicolato de sodio, crospovidona, croscarmelosa sodio y similares; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio y similares; edulcorantes, por ejemplo, sacarosa, sacarina y similares; agentes aromatizantes, por ejemplo, menta, salicilato de metilo, aroma de naranja y similares; colorantes; conservantes; tampones; y/u otros excipientes dependiendo de la forma de
30 dosificación utilizada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia fármaco. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz," tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de la sustancia fármaco presente en la dispersión amorfa o
35 composición farmacéutica que se está administrando que es suficiente para evitar el

desarrollo o aliviar hasta cierto grado uno o más síntomas de la enfermedad que se está tratando. De forma similar, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica se refiere a una cantidad de dicha composición que es suficiente para evitar el desarrollo o aliviar hasta cierto grado uno o más síntomas de la enfermedad que está tratando. Para determinar la cantidad eficaz o dosis, el médico encargado considera una serie de factores incluyendo, pero sin limitarse a la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de compromiso o gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; la dispersión concreta que se está administrando; la vía de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran en general por vía oral a los pacientes que incluyen, pero no se limitan a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, en forma, por ejemplo, de una cápsula de gelatina dura o blanda, un comprimido, un comprimido oblongo, píldoras, gránulos o una suspensión.

En otra realización, la presente invención se refiere a formas de dosificación que comprenden las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a las seleccionadas del grupo que consiste en píldoras, cápsulas duras o blandas, comprimidos oblongos, comprimidos, gránulos y suspensiones. Cada dosificación debe contener la cantidad de sustancia fármaco calculada para producir el efecto terapéutico deseado. De forma típica, las composiciones farmacéuticas se administrarán en unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 2000 mg de la sustancia fármaco en peso de la composición, prefiriéndose un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg.

Los expertos en la técnica también apreciarán que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse con otros agentes terapéuticos y/o profilácticos y/o medicamentos que no sean médicamente incompatibles con ellos.

Todos los componentes de las presentes composiciones deben ser farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente, un componente "farmacéuticamente aceptable" es aquel que es adecuado para su utilización con seres humanos y/u otros animales sin efectos secundarios indebidos (como toxicidad,

irritación y respuestas alérgicas) que se corresponde con un riesgo razonable de beneficio/riesgo.

La presente invención también se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas de la invención en medicina.

5 La 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida es un ligando selectivo y potente del receptor de benzodiazepina periférico (PBR) y, como tal, puede utilizarse para la prevención o tratamiento de neuropatías periféricas de diferentes tipos, como neuropatías isquémicas o relacionados con traumatismos, neuropatías infecciosas, relacionadas con el alcohol, relacionadas con
10 fármacos o genéticas, así como trastornos motoneurales, como amiotrofias espinales y esclerosis lateral amiotrófica.

La 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, de tipo agudo como accidentes
15 cerebrovasculares y traumatismos craneales y medulares, o de tipo crónico como enfermedades autoinmunitarias (esclerosis múltiple), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades de las cuales se espera que la administración de factores neurotróficos tenga un efecto terapéutico.

La 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o tratamiento de insuficiencia
20 renal aguda o crónica, glomerulonefritis, nefropatía diabética; para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos cardíacos como insuficiencia cardíaca crónica, isquemia e insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia de las extremidades inferiores, vasospasmo coronario, angina de pecho, trastornos
25 patológicos asociados con las válvulas cardíacas, enfermedades cardíacas inflamatorias, efectos secundarios debidos a medicamentos cardiotoxicos, o los efectos posteriores de la cirugía cardíaca, aterosclerosis y sus complicaciones tromboembólicas, reestenosis, rechazo de injertos, trastornos ligados a la proliferación o migración incorrecta de los miocitos lisos.

30 La 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida ha demostrado una actividad farmacológica en modelos animales de artritis reumatoide mediante la modulación de la respuesta inmunológica y, por tanto, también es útil para la prevención o tratamiento de la artritis reumatoide.

Los datos de la bibliografía indican que el receptor de benzodiazepina de tipo
35 periférico puede desempeñar un papel fundamental en la regulación de la proliferación

celular y los procesos de cancerización. En general, y en comparación con tejidos normales, se observa una mayor densidad de receptores de benzodiazepina de tipo periférico en diversos tipos de tumores y cánceres. Por tanto, la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o tratamiento de tumores y cánceres.

Los receptores de benzodiazepina de tipo periférico también están presentes en la piel y, en virtud de éstos, la 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida puede utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de estreses cutáneos. Se entiende que la expresión "estrés cutáneo" significa las diversas situaciones que pueden provocar daño, en particular en la epidermis, independientemente del agente que cause este estrés. Este agente puede estar dentro y/o fuera del cuerpo, como un agente químico o de radicales libres, o en otra parte del exterior, como la radiación ultravioleta.

La presente invención, por tanto, se refiere a un método para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un método para tratar o prevenir la neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

91

Otra realización de la presente invención es un método para tratar o prevenir los estreses cutáneos, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una realización preferida de la invención es un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización preferida de la invención es un método para tratar o prevenir una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una cuestión de la presente invención es el uso de una dispersión sólida amorfa de la presente invención en la fabricación de productos medicinales para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, como enfermedades neurodegenerativas, neuropatías, cáncer o tumores, estreses cutáneos, enfermedades cardíacas o trastornos cardíacos, o artritis reumatoide.

Los siguientes ejemplos ilustrarán más a fondo la invención, sin limitarla a éstos.

Ejemplo 1

Preparación de una dispersión amorfa de

la sustancia fármaco al 20% en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa

Se añadieron 3,2 gramos de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, disponible en el mercado como HP-55, Shin-Etsu Chemical. Co. Ltd., Tokio, Japón) y 0,8 g de la sustancia fármaco (que puede prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de EEUU nº 6.395.729) a una mezcla de 72 ml de diclorometano (DCM) y 72 ml de etanol (EtOH). La disolución de alimentación transparente resultante se bombeó a través de un atomizador ultrasónico (disponible en el mercado en Sonotek, haciéndolo funcionar a una frecuencia de 60 Hz en el modo de pulverización superior con una temperatura de entrada del gas 20°C y una temperatura de salida del gas de 18°C) hacia una cámara de secado utilizando

53

una bomba de jeringa Harvard con una velocidad de alimentación de 2,2 ml/min. El disolvente se eliminó para proporcionar una dispersión sólida amorfa.

Ejemplos 2 a 4

Las dispersiones sólidas amorfas de los ejemplos 2, 3 y 4 se prepararon esencialmente según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, anterior, utilizando los parámetros listados en la tabla 1.

Tabla 1: Dispersiones amorfas

Ej. nº	Cantidad de sustancia fármaco (g)	Tipo de polímero	Cantidad de polímero (g)	Sistema disolvente	Temp. de entrada (°C)	Temp. de salida (°C)	Velocidad de alimentación (ml/min)
2	0,8	acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japón)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
3	0,8	acetato ftalato de celulosa (CAP, Eastman Chemical, Kingsport, Tenn.)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
4	0,8	polimetacrilato polimérico (disponible en el mercado como EUDRAGIT® L 100, Degussa, Alemania)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25

Ejemplos comparativos 5 a 8

Las dispersiones sólidas amorfas de los ejemplos comparativos 5, 6, 7 y 8 se prepararon esencialmente según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, anterior, utilizando los parámetros listados en la tabla 2.

Tabla 2: Dispersiones amorfas comparativas

Ej. comp. nº	Cantidad de sustancia fármaco (g)	Tipo de polímero	Cantidad de polímero (g)	Sistema disolvente	Temp. de entrada (°C)	Temp. de salida (°C)	Velocidad de alimentación (ml/min)
5	0,8	hidroxipropilcelulosa (HPC, Klucel® EF, Hercules Incorporated, Wilmington, Del., EEUU)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25

34

Ej. comp. n°	Cantidad de sustancia fármaco (g)	Tipo de polímero	Cantidad de polímero (g)	Sistema disolvente	Temp. de entrada (°C)	Temp. de salida (°C)	Velocidad de alimentación (ml/min)
6	0,8	polivinilpirrolidona (PVP, disponible en el mercado como Plasdone® K-25, International Specialty Products, Technologies, Wayne, NJ)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
7	0,8	polivinilpirrolidona (disponible en el mercado como Plasdone® K-25) más ácido cítrico al 10%	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
8	0,8	copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVPVA, disponible en el mercado como Kollidon® VA 64, BASF, Alemania)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25

Ejemplo 9

Sustancia fármaco amorfa al 20% dispersada en HPMCP

Se añadieron ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (aproximadamente 400 g) y la sustancia fármaco (aproximadamente 100 g) a una mezcla de diclorometano (aproximadamente 3,56 l) y etanol (aproximadamente 3,55 l). La disolución de alimentación transparente resultante se bombeó a través de un atomizador de boquilla de dos fluidos con una temperatura de entrada del gas de 44°C y una temperatura de salida del gas de 25°C y hacia una cámara de secado con una velocidad de alimentación de aproximadamente 35 g/min. El disolvente se retiró para proporcionar aproximadamente 500 g de la dispersión amorfa, en la que la composición del producto era de 20% de sustancia fármaco/80% de HPMCP (HP-55).

Datos experimentales

Difractometría de polvo de rayos X (XRPD) (figuras 1 a 9)

Los patrones de XRPD de los ejemplos 1 a 4 y 9 (figuras 1 a 4 y 9, respectivamente) y los ejemplos comparativos 5 a 8 (figuras 5 a 8, respectivamente) se obtuvieron con un difractómetro de polvo de rayos X Bruker D8® ADVANCE

SS

utilizando radiación K-alfa de cobre. El instrumento se equipó con un sistema óptico de haces paralelos, y el voltaje y amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las muestras se barrieron a una velocidad de 0,1 grados/minuto o 1,0 grados/minuto en ángulo 2-teta.

- 5 Los patrones de XRPD iniciales (no estresados) obtenidos para los ejemplos 1 a 4 y 9, y los ejemplos comparativos 5 a 8 indican todos que la sustancia fármaco está sustancialmente en forma amorfa.

Estudios de estabilidad (figuras 1 a 8)

- 10 Las estabildades de los ejemplos 1 a 4, y de los ejemplos comparativos 5 a 8 se determinaron después de la conservación de las muestras a 40°C/humedad relativa al 15% durante tres meses. Otras muestras también se conservaron en una cámara de alta humedad a 40°C/humedad relativa al 75% durante tres meses. Se utilizó una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio para generar la humedad deseada para la cámara de alta humedad. Las dispersiones sólidas amorfas se introdujeron en
15 cápsulas de gelatina dura de tamaño 0, después se colocaron en botellas de polietileno de alta densidad, que se colocaron en la cámara a 40°C.

- Las figuras 1 a 8 muestran los patrones de XRPD para los ejemplos obtenidos inicialmente, después de 3 meses a 40°C/humedad relativa al 15%, y después de 3 meses a 40°C/humedad relativa al 75%. Estos patrones indican que los ejemplos 1 a 4
20 (figuras 1 a 4), de forma impredecible, permanecieron estables (es decir, no cristalizaron de forma apreciable) incluso bajo condiciones estresantes, mientras que los ejemplos comparativos 5 a 8 comenzaron a cristalizar bajo condiciones estresantes, como se muestra en los patrones de XRPD de las figuras 5 a 8.

Estudio de disolución (figuras 10 y 11)

- 25 La sustancia fármaco cristalina pura utilizada en los siguientes estudios de disolución se preparó disolviendo la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en N-metil-2-pirrolidinona (NMP) caliente, añadiendo etanol para formar un precipitado, y aislando el sólido.

- Los ensayos de disolución de los ejemplos 1 a 4, y los ejemplos comparativos
30 5 a 8, y la sustancia fármaco cristalina pura se realizaron con un baño de ensayo de disolución del fármaco de tipo paleta (disponible en Distek Inc.) a 75 rpm, y un espectrofotómetro de UV HP 8453 a una longitud de onda de 320 nm. Se usaron los siguientes parámetros: la concentración de sustancia fármaco era 20 mg/500 ml de medio, en el que el medio era laurilsulfato de sodio al 0,25% en agua/tampón fosfato

56

0,01 M pH 7; la temperatura era 37°C; y el intervalo de tiempo de toma de muestras era 10 minutos. Se utilizaron dos recipientes para cada muestra.

Los resultados del ensayo de disolución, que se muestran en la figura 10, indican que las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención tienen unas
5 velocidades de disolución significativamente mayores, comparadas con la sustancia fármaco cristalina pura y los ejemplos comparativos 5 a 8.

Los estudios de disolución se repitieron para el ejemplo 9 utilizando esencialmente el mismo procedimiento que se describe para los estudios de disolución de los ejemplos 1 a 4 y los ejemplos comparativos 5 a 8. La dispersión sólida amorfa
10 del ejemplo 9 muestra un marcado aumento en la velocidad de disolución comparada con la sustancia fármaco cristalina pura. Los resultados de este experimento se muestran en la figura 11.

Estudio de biodisponibilidad

Se realizó el siguiente estudio para determinar la biodisponibilidad de una
15 formulación de dispersión sólida según la presente invención, con relación a una formulación convencional bajo condiciones en ayunas.

Se prepararon una formulación convencional y una dispersión sólida de la presente invención como sigue:

20	Formulación convencional	
	<u>Material</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
25	Sustancia fármaco activa (micronizada)	20
	Polisorbato 80	2,00
	Celulosa microcristalina	125
	Almidón pregelatinizado	249
	Croscarmelosa sodio	2,00
	Estearato de magnesio	2,00

Esta formulación convencional se utilizó como material de referencia y se
30 fabricó utilizando un proceso de granulación en húmedo convencional y se introdujo en una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

Dispersión sólida

35	<u>Material</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
	ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	100
	Sustancia fármaco activa	25

La dispersión sólida se preparó según el ejemplo 9, anterior, y se introdujo en
40 una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

57

Se administraron 100 mg de la sustancia fármaco activa en una única dosis oral de la formulación convencional (n=7) o la dispersión sólida (n=8) a seres humanos, y se recogieron muestras de sangre a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas. Las muestras se analizaron mediante LC/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas).

Los resultados se indican en la tabla 3. La Cmax (concentración sanguínea máxima) y el AUC (área bajo la concentración frente al tiempo en el diagrama) eran significativamente mayores para las dispersiones sólidas, cuando se comparan con la formulación convencional control, indicando, con ello, la mejor biodisponibilidad de las dispersiones amorfas de la presente invención.

Tabla 3: Resultados del estudio de biodisponibilidad: Niveles séricos sanguíneos

en seres humanos después de la administración oral

Parámetro	Media (DE)	
	Cápsula de referencia (n = 7)	Dispersión sólida (n = 8)
C _{max} (ng/ml)	38,5 (18,4)	340 (144)
t _{max} (h)*	6 (3,0, 36)	2,5 (1,5, 4)
AUC ₀₋₂₄ - (ng.h/ml)	500 (217)	2660 (1270)

Ejemplo 10

Pueden producirse comprimidos y cápsulas que contienen las composiciones farmacéuticas de la presente invención que tienen la siguiente composición de una manera convencional:

mg por comprimido o cápsula

Dispersión preparada según el ejemplo 9	300
Celulosa microcristalina	80
Almidón glicolato de sodio	16
Estearato de magnesio	4
Peso total del comprimido o cápsula	400

58

REIVINDICACIONES

1.- Una dispersión sólida que comprende 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida sustancialmente amorfa y un polímero estabilizante.

5 2.- La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero estabilizante es uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, y un polimetacrilato.

10 3.- La dispersión sólida según la reivindicación 2, en la que dicho polímero estabilizante es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

4.- La dispersión sólida según la reivindicación 2, en la que dicho polímero estabilizante es acetato ftalato de celulosa.

5.- La dispersión sólida según la reivindicación 2, en la que dicho polímero estabilizante es un polimetacrilato.

15 6.- La dispersión sólida según la reivindicación 5, en la que el polimetacrilato es EUDRAGIT® L 100.

20 7.- La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso con relación al peso del polímero estabilizante.

8.- La dispersión sólida según la reivindicación 7, en la que la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% en peso con relación al peso del polímero estabilizante.

25 9.- La dispersión sólida según la reivindicación 8, en la que la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso con relación al peso del polímero estabilizante.

30 10.- La dispersión sólida según la reivindicación 9, en la que el polímero estabilizante es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

11.- La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que al menos 80% de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está en forma amorfa.

12.- La dispersión sólida según la reivindicación 11, en la que al menos 90% de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está en forma amorfa.

5 13.- La dispersión sólida según la reivindicación 12, en la que al menos 95% de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está en forma amorfa.

14.- Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida según la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 15.- Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida según la reivindicación 10, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

16.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno ligado a una disfunción de los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida según la reivindicación 1.

17.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno ligado a una disfunción de los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 14.

18.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida según la reivindicación 1.

25 19.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 14.

30 20.- Un método para el tratamiento o prevención de la neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida según la reivindicación 1.

35 21.- Un método para el tratamiento o prevención de la neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 14.

22.- Un método para el tratamiento o prevención del cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida según la reivindicación 1.

5 23.- Un método para el tratamiento o prevención del cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 14.

10 24.- Un método para el tratamiento o prevención de un estrés cutáneo, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida según la reivindicación 1.

25.- Un método para el tratamiento o prevención de un estrés cutáneo, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 14.

15 26.- Un método para el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida según la reivindicación 1.

20 27.- Un método para el tratamiento o prevención de la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 14.

25 28.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida según la reivindicación 1.

29.- Un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según la reivindicación 14.

30 30.- Un proceso para preparar la dispersión sólida según la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

a) disolver la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida y un polímero estabilizante en un disolvente adecuado para formar una disolución de alimentación;

35 b) bombear la disolución de alimentación a través de un atomizador; y

61

c) eliminar el disolvente para formar la dispersión sólida.

31.- El proceso según la reivindicación 30, en el que el disolvente adecuado es uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, etanol, metanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, y agua.

5 32.- El proceso según la reivindicación 30, en el que dicho polímero estabilizante se selecciona del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, y polimetacrilato.

10 33.- El proceso según la reivindicación 30, en el que el polímero estabilizante es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y el disolvente adecuado es una mezcla 50:50 en volumen de diclorometano y etanol.

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/HPMCP

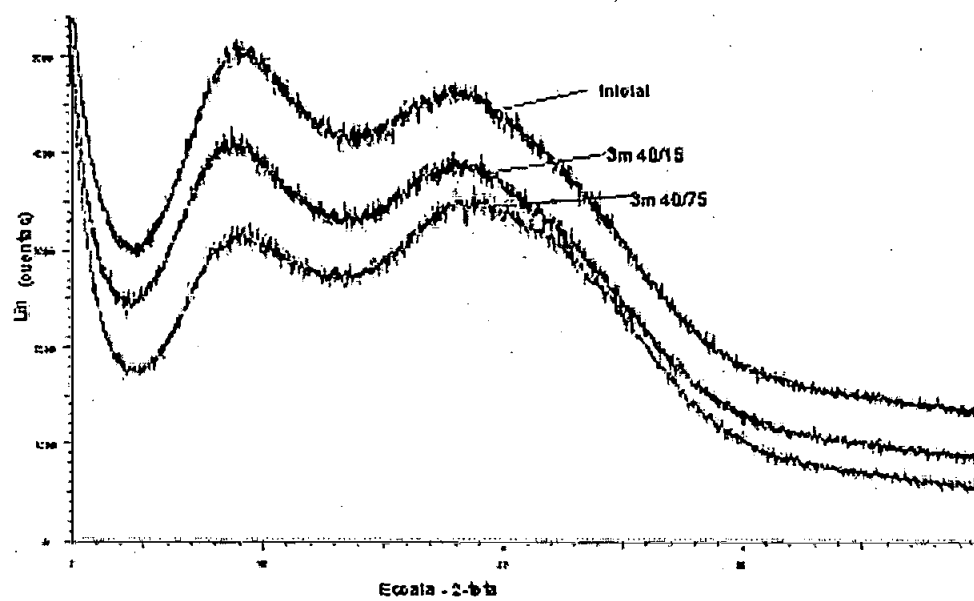


FIG. 1

63

2/11

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/HPMCAS

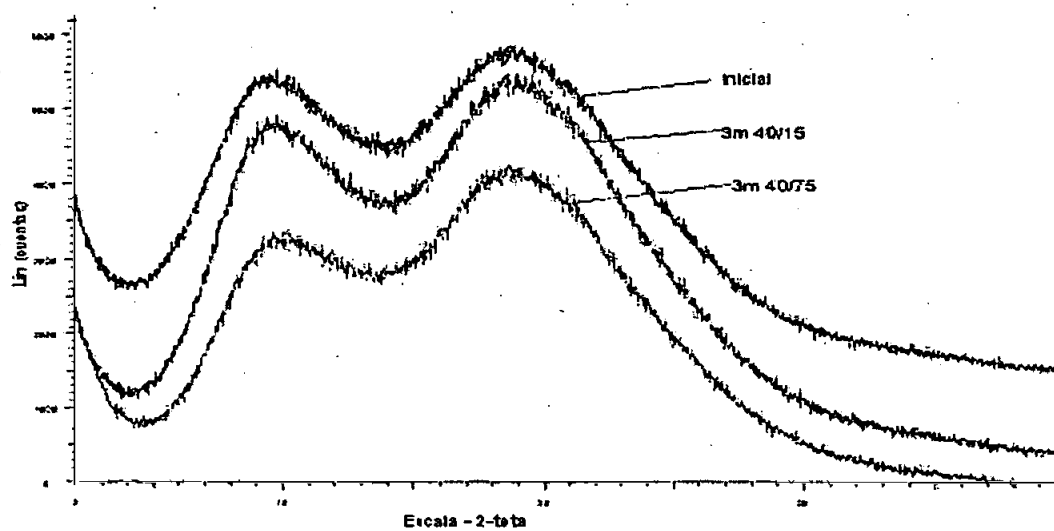


FIG. 2

60

3/11

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/CAP

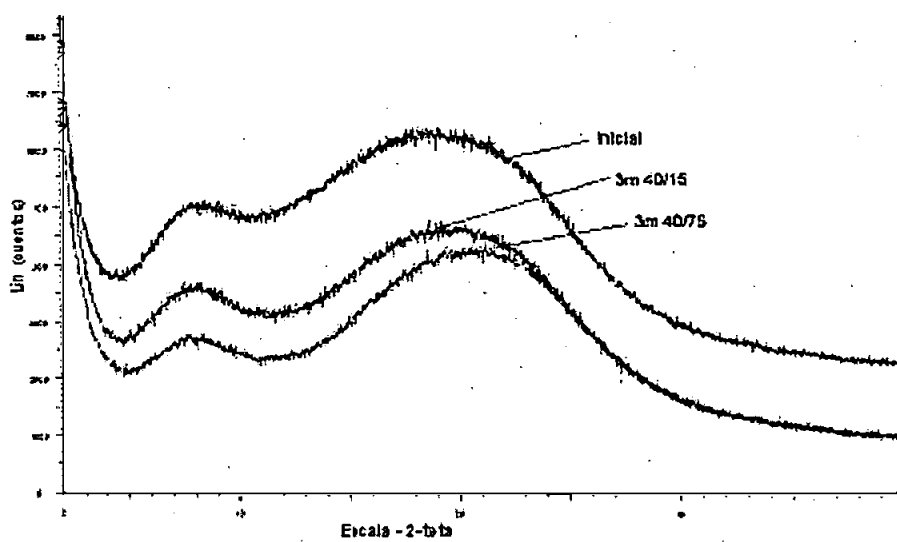


FIG. 3

66

4/11

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/EUDRAGIT® L 100

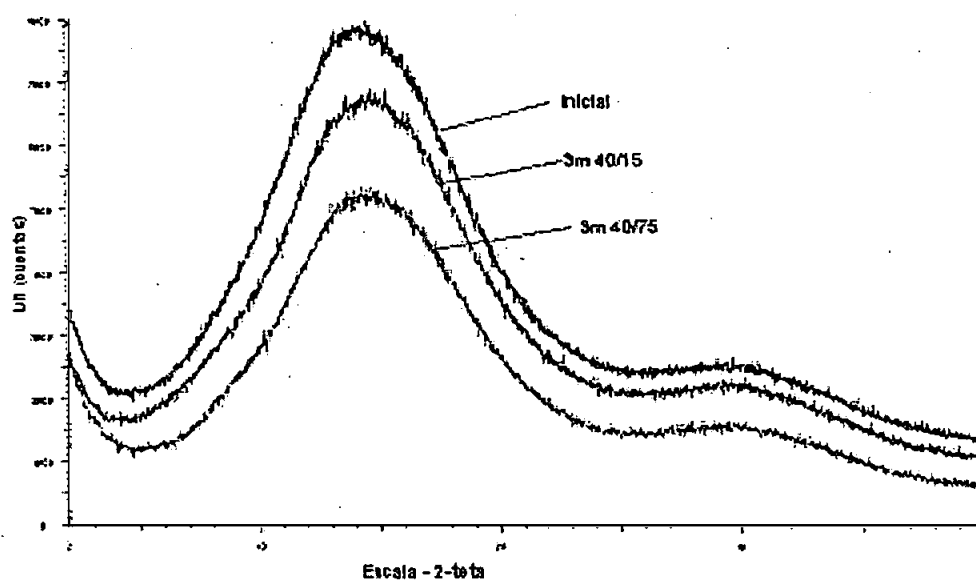


FIG. 4

60

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/HPC

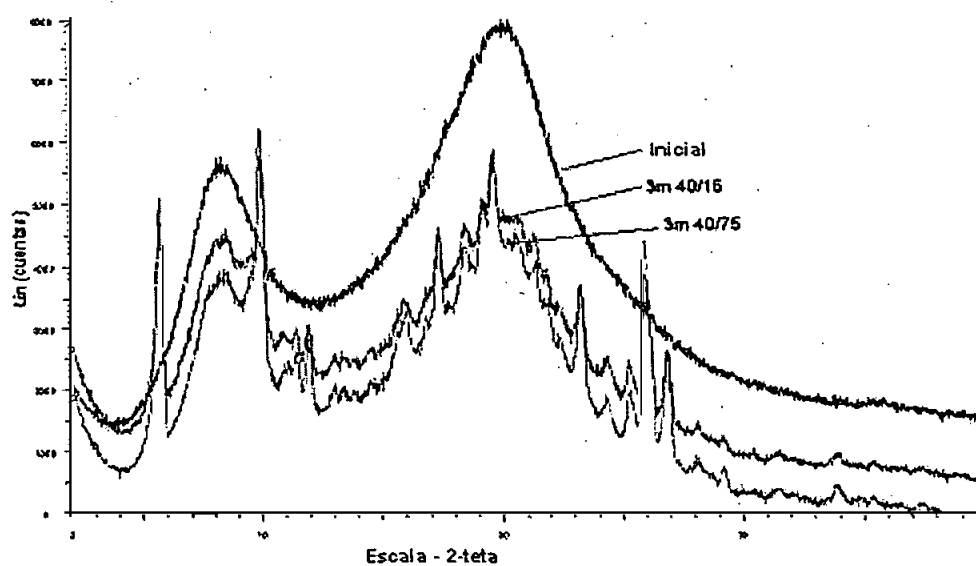


FIG. 5

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/PVP

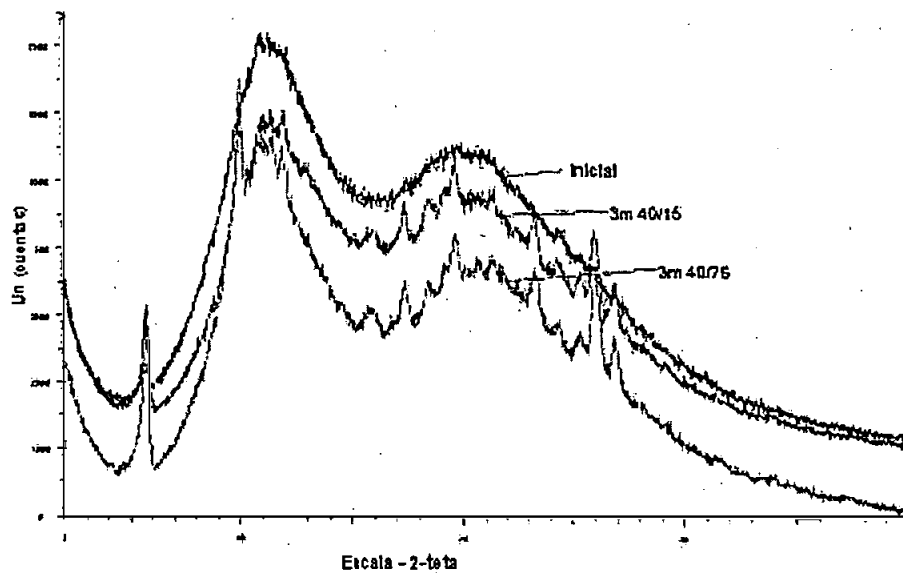


FIG. 6

68

7/11

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/PVPCA

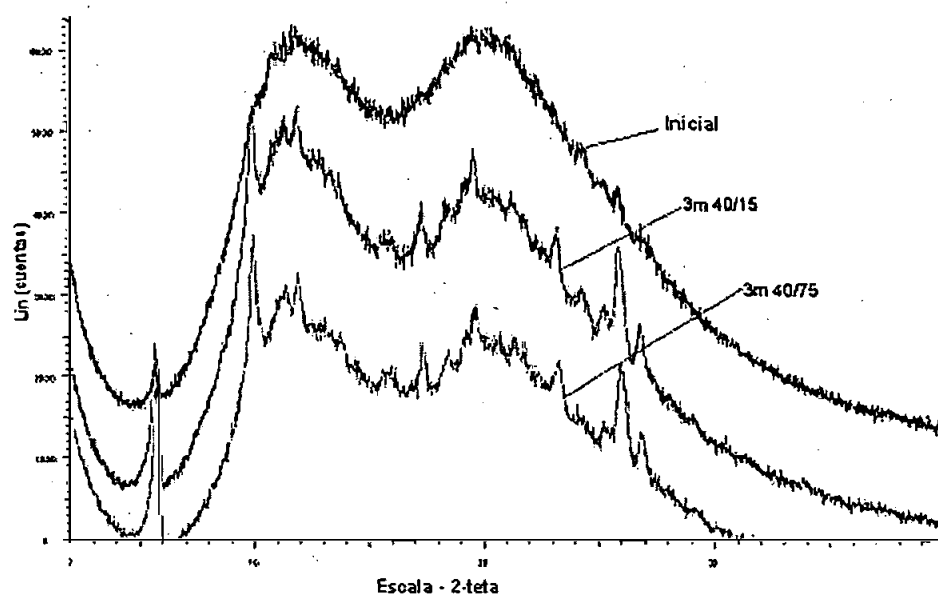


FIG. 7

8/11

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/PVPVA

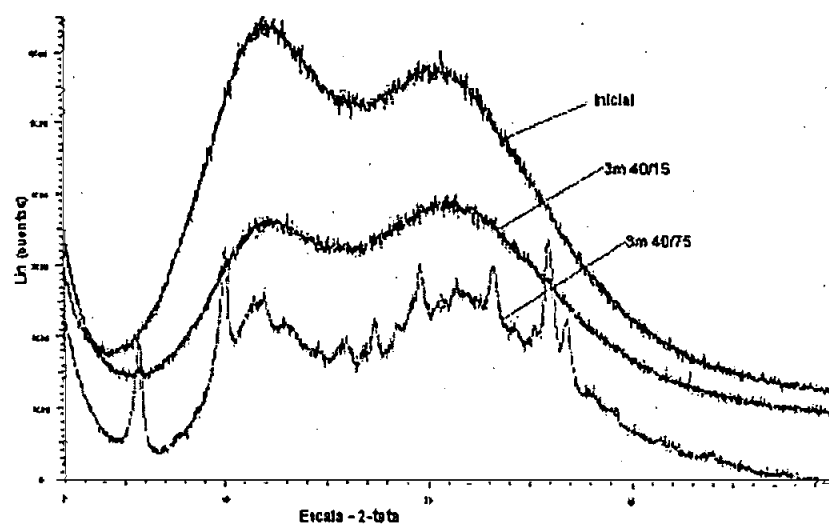


FIG. 8

7C

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/HPMCP

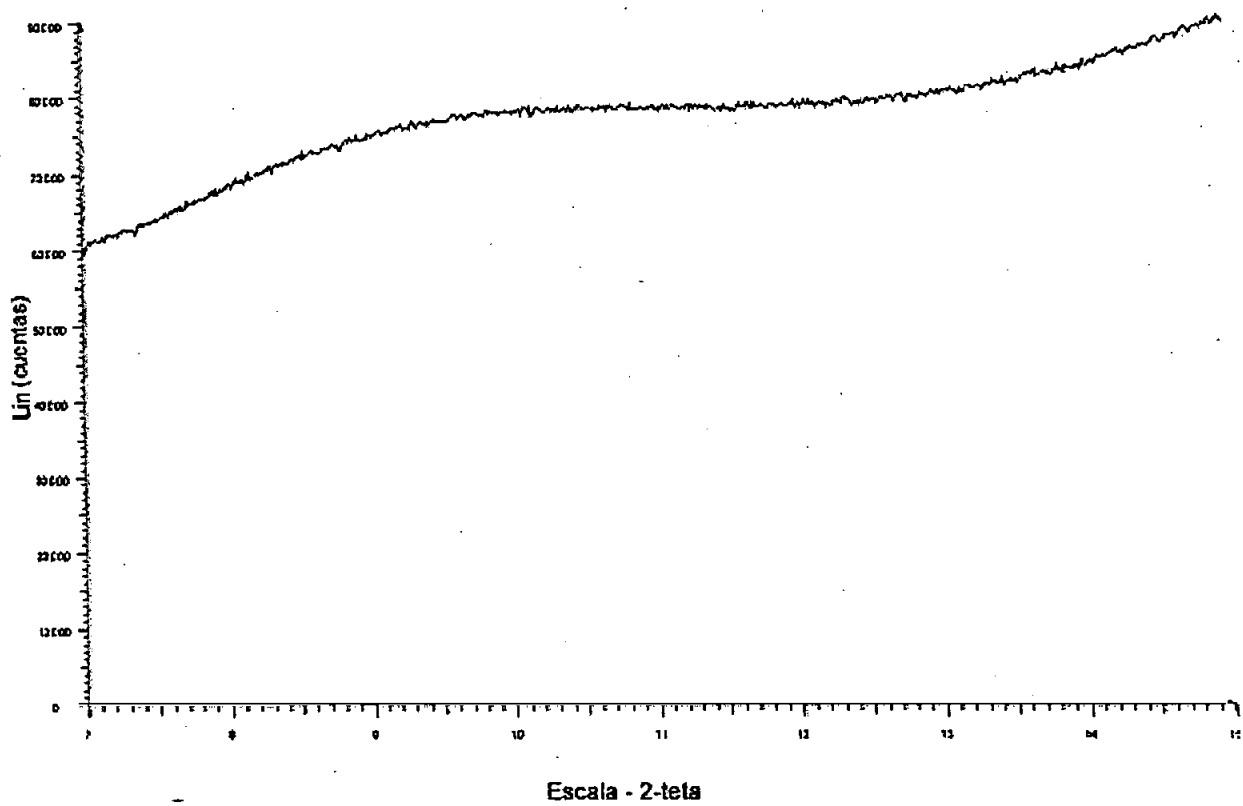


FIG. 9

91

Disolución de dispersiones sólidas

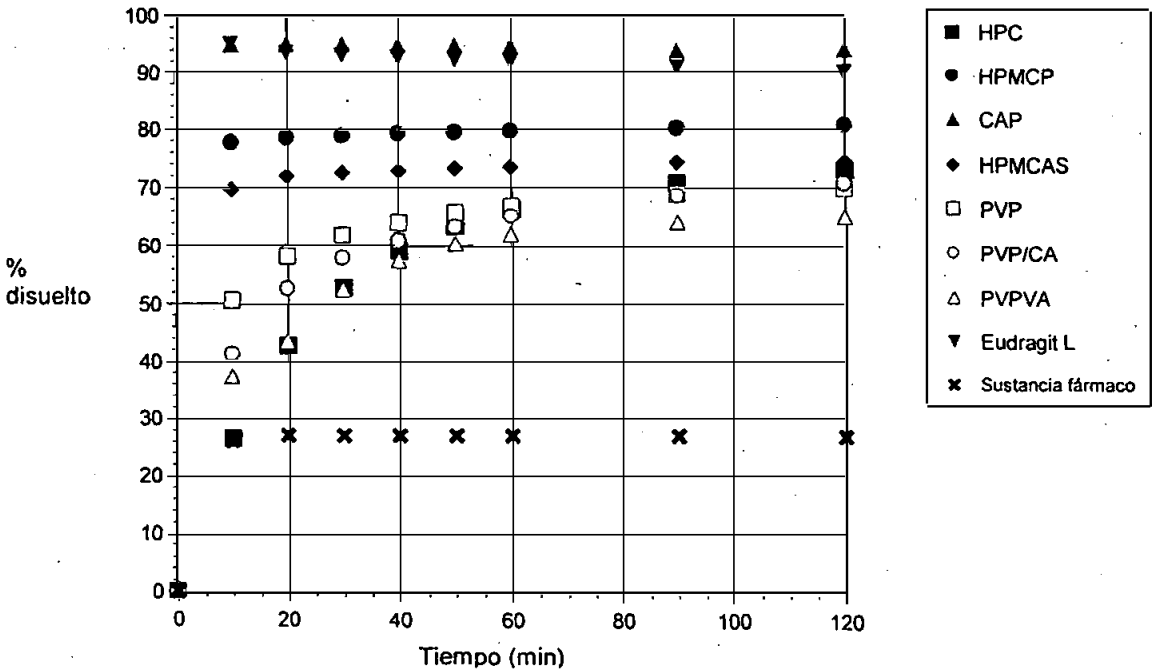


FIG. 10

92

Disolución de dispersión sólida frente a sustancia fármaco

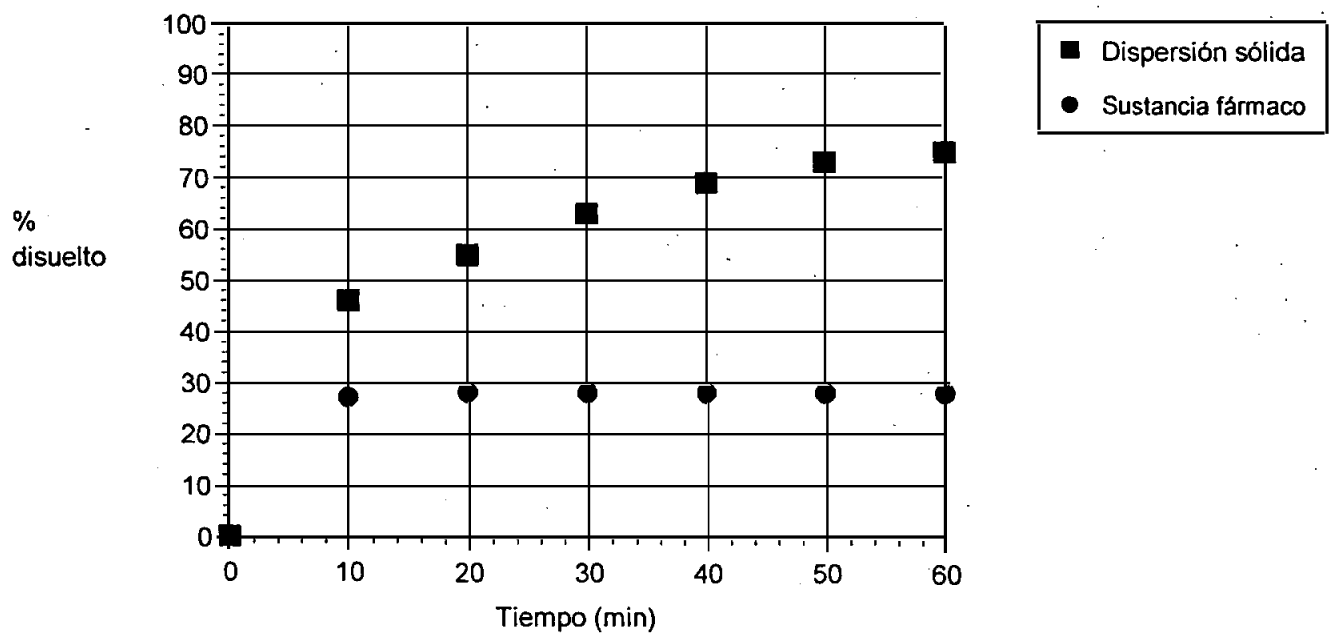


FIG. 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033022

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/14 A61K9/16 A61K9/26 A61K31/5025

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)

EPD-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.
X	US 6 395 729 B1 (FERZAZ BADIA [FR] ET AL) 28 May 2002 (2002-05-28) cited in the application	1,7-9, 11-14, 16-19, 22-25, 28-31
Y	column 1, line 8 - line 52 column 3, line 51 - line 52; example 1 compound no. 1 of table 1 column 8, line 26 - column 9, line 29 claims 1-13 ----- -/-	16-25, 28,29

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2007

Date of mailing of the international search report

11/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marchand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/033022

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 829 939 A1 (SANOFI SYNTHELABO [FR]) 28 March 2003 (2003-03-28)	1,7-9, 11-14, 26,27, 30,31
Y	page 1, line 27 - line 30 page 3, line 21 - page 5, line 21 claim 1	26,27
Y	FERZAZ BADIA ET AL: "SSR180575 (7-chloro-N,N,5-trimethyl-4-oxo-3-phenyl-3 ,5-dihydro-4H-pyr idazino(4,5-b)indole-1-acetamide), a peripheral benzodiazepine receptor ligand, promotes neuronal survival and repair" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 301, no. 3, June 2002 (2002-06), pages 1067-1078, XP002432965 ISSN: 0022-3565 the whole document esp. abstract esp. page 1074, left column, 1st paragraph	20,21
X	WO 2005/034999 A (BVM HOLDING CO [US]; MEHTA KETAN [US]; TU YU HSING [US]) 21 April 2005 (2005-04-21)	1,7-9, 11-14
Y	page 1, line 6 - line 8 page 2, line 11 - page 3, line 33 page 4, line 13 - line 27 page 6, line 1 - line 13 example 4 tables 4,5 claims 1-3,6,7,13,19,20	16-29
A	GALIEGUE S ET AL: "THE PERIPHERAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR: A PROMISING THERAPEUTIC DRUG TARGET" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 10, no. 16, 2003, pages 1563-1572, XP009027200 ISSN: 0929-8673 the whole document esp. paragraph "2-2 Inflammation, Auto-immune Diseases" on page 1566-1567	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/033022

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

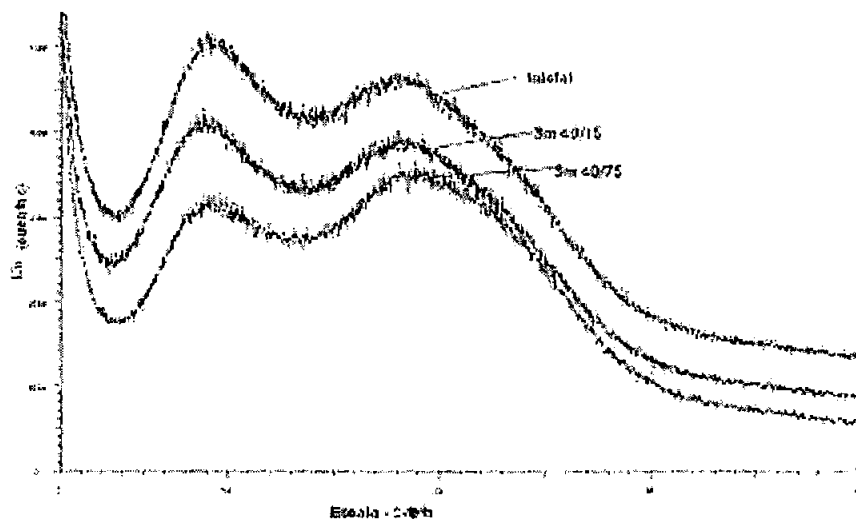
Information on patent family members

International application No

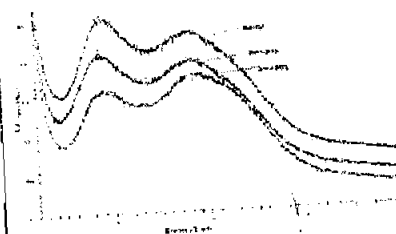
PCT/US2006/033022

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6395729	B1	28-05-2002	AT 335487 T 15-09-2006
		AU 764445 B2 21-08-2003	
		AU 3057900 A 18-08-2000	
		BG 105728 A 28-02-2002	
		BR 0007718 A 13-11-2001	
		CA 2360754 A1 03-08-2000	
		CN 1344161 A 10-04-2002	
		CZ 20012681 A3 17-10-2001	
		DK 1148881 T3 11-12-2006	
		EE 200100388 A 16-12-2002	
		EP 1148881 A1 31-10-2001	
		WO 0044384 A1 03-08-2000	
		FR 2788696 A1 28-07-2000	
		HK 1040905 A1 23-02-2007	
		HU 0201280 A2 28-08-2002	
		JP 2002535370 T 22-10-2002	
		NO 20013645 A 26-09-2001	
		NZ 512981 A 25-10-2002	
		PL 349364 A1 15-07-2002	
		RU 2243764 C2 10-01-2005	
		SK 10502001 A3 07-01-2002	
		TR 200102134 T2 21-03-2003	
		TW 541177 B 11-07-2003	
		UA 70349 C2 15-10-2004	
FR 2829939	A1	28-03-2003	NONE
WO 2005034999	A	21-04-2005	NONE

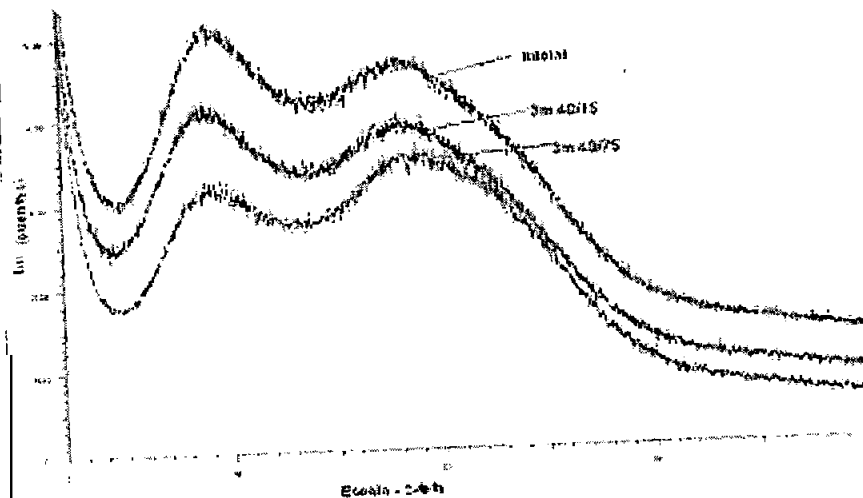
Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/HPMCP



Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/HPMCP



Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/HPMCP



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

No.	ACTIVIDADES A DESARROLLAR	PERSONAL	TIEMPO DE EJECUCIÓN											
			M1	M2	M3	M4	M5	M1	M2	M3	M4	M5		
1	Entrega del Plan de Trabajo	Gerencia	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4	S1	S2	S3	S4
2	Aprobación del plan de trabajo y metodología	Gerencia												
3	Entrega del Diagnóstico	Gerencia												
4	Aprobación del diagnóstico	Gerencia												
5	Organización de las Historias Documentales	Gerencia, Supervisión, Asistentes												
6	Descripción Documental	Gerencia, Supervisión, Asistentes												
7	Administración del Archivo Técnico de las Historias Documentales	Gerencia, Supervisión, Asistentes												
8	CAPACITACIÓN Y ENTREGA DE MANUALES	Supervisión y Asistentes												
9	Acta final y cierre del proceso	Gerencia												

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 11,293
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-019888- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 17:06:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678193	11/02/2008	51,814,500.00

***** CONCEPTO *****

IT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Modelo 16185-841-0024-G



No. 08-019888- -00000-0000

Fecha: 2008-02-26 17:06:22 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒MODELO DE UTILIDAD ☐

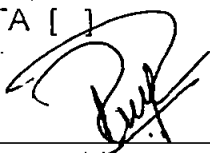
- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

 Firma Responsable
Fecha Feb. 26/08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

81

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS U.S. LLC

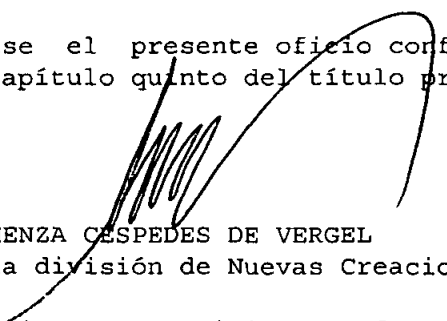
REFERENCIA	Radicación No.	8 19888
	Solicitud internacional	PCT/US2006/033022
	Fecha inicio fase nacional	29/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	- 4973

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. 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 Unica 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 11 ABR. 2008
adpall