

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000011

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/008216

Fecha Agosto 21, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/022944

Fecha Marzo 1, 2007

6

Título (54) COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE 1-(4-CLORO-ANILINO)-4-(4-PIRIDIL-METIL)-FTALAZINA Y UN MODIFICADOR DEL PH

Clasificación Internacional (51) A61K 9/48, A61K 9/20, A61K 9/28, A61K 9/50, A61K 9/16, A61K 31/502, A61P 35/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Agosto 22, 2005

(31) Número de Solicitud

0517205.1

9

Comprobante de pago No. 08-11,178

Fecha 11 de Febrero de 2008

10

ANEXOS☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-094.731

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT.

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

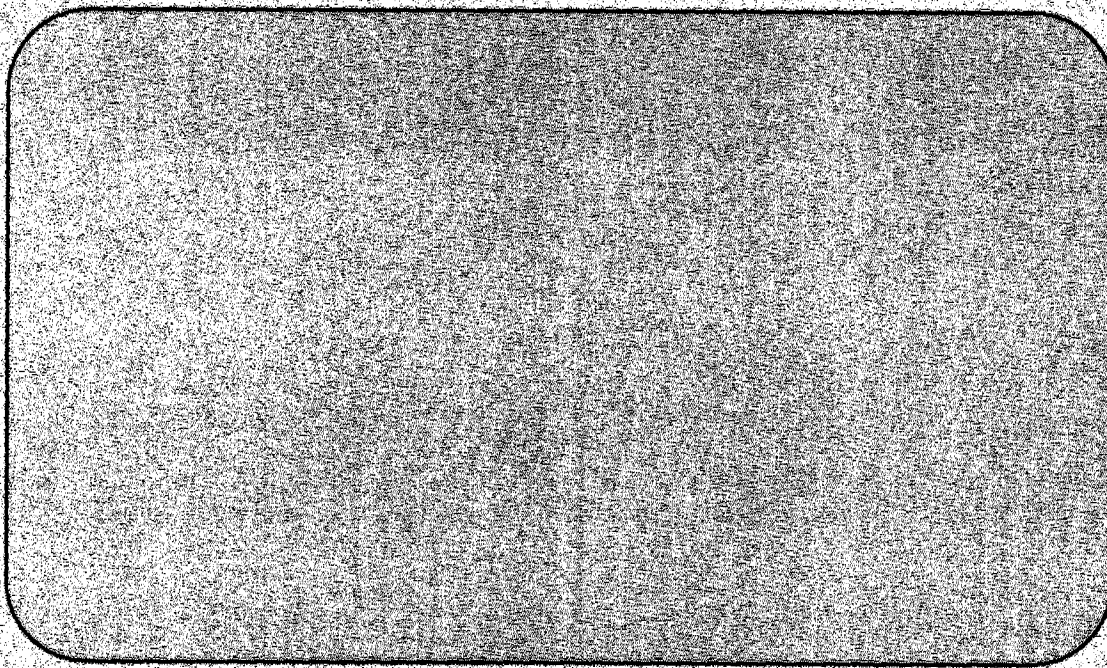
☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

2
3

LISTA DE INVENTORES

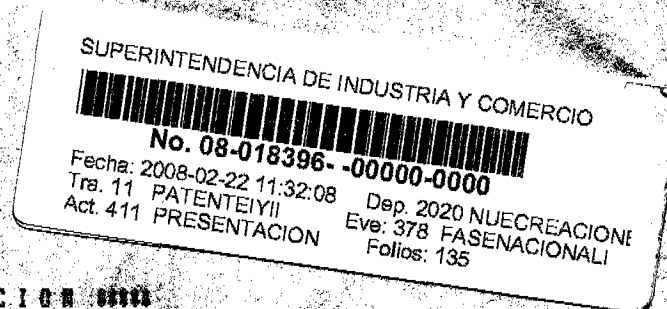
PCT/EP2006/008216

1. **DIETER BECKER,**
Erwinstrasse 21,
79102 Freiburg,
Alemania
Nacionalidad: Alemán
2. **NICOLETTA LOGGIA,**
Schorenweg 32
CH-4058 Basel
Suiza
Nacionalidad: Italiana
3. **BARBARA LÜCKEL,**
Dinkelbergstrasse 6,
79540 Lörrach
Alemania
Nacionalidad: Alemana
4. **ANDREA KRAMER,**
Vogesenstrasse 11,
79276 Reute
Alemania
Nacionalidad: Alemana
5. **STEFANIE SIEPE,**
Hohenzollernstrasse 5,
79106 Freiburg
Alemania
Nacionalidad: Alemana
6. **ANGELIKA RIES,**
Blauenweg 10,
CH-4224 Nenzlingen
Suiza
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176097-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 11.170
FECHA : FEBRERO 11 DE 2008



******* CONSIGNACION *******

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vc. PAGO
CLARTE RAISDEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1403300	11/02/2008	5,606,000.00

******* CONCEPTO *******

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	500000.00	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

86

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 374 1993

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

8
Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparrin
José Luis Londoño
Felipe Menteloz
Simón Salinas
Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Mele

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

El suscrito,

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica

Pascal Traub

9

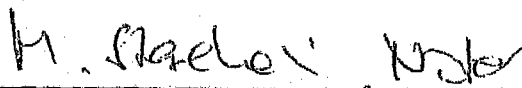
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)


Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Dieter BECKER	Ciudadano Alemán	Erwinstrase 21, 79102 Freiburg, DE
Nicoletta LOGGIA	Ciudadana Italiana	Schorenweg 32, 4058 Basilea, CH
Barbara LÜCKEL	Ciudadana Alemana	Dinkelbergerstrasse 6, 79540 Lörrach, DE
Andrea KRAMER	Ciudadana Alemana	Vogesenstrasse 11, 79276 Reute, DE
Stefanie SIEPE	Ciudadana Alemana	Hohenzollernstrasse 5, 79106 Freiburg, DE
Angelika RIES	Ciudadana alemana	Blauenweg 10, 4224 Nenzlingen, CH

Por medio de la presente vendemos y transferimos a **NOVARTIS AG**, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo, excepto Austria, y **Novartis Pharma GmbH**, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria de Bruner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GmbH, llamados de ahora en adelante colectivamente los **CESIONARIOS**) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE 1-(4-CLORO-ANILINO)-4-(4-PIRIDIL-METIL)-FTALAZINA Y UN MODIFICADOR DEL PH

Presentada* en el RO el _____, 20____, y de acuerdo con la solicitud de Patente Internacional PCT _____, (2) dicha(s) solicitud(es) de patente(s), (3) (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente de Gran Bretaña presentada el 22 de Agosto de 2005 y de acuerdo con la solicitud numero 0517205.1, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin limites de continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes (incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre de los **CESIONARIOS**, sus designados en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el convenio internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos

12
X

CESIONARIOS y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos a los CESIONARIOS y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre de los CESIONARIOS, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas de los CESIONARIOS, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o mas de las patentes mencionadas, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o mas de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o mas de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas de los CESIONARIOS, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 12 de Julio de 2006.

(firma ilegible) L.S.

Dieter BECKER

Ejecutado el 12 de Julio de 2006.

(firma ilegible) L.S.

Nicoletta LOGGIA

Ejecutado el 13 de Julio de 2006.

(firma ilegible) L.S.

Barbara LÜCKEL

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada "COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE 1-(4-CLORO-ANILINO)-4-(4-PIRIDIL-METIL)-FTALAZINA Y UN MODIFICADOR DEL PH" firmada por Dieter BECKER, Nicoletta LOGGIA, Barbara LÜCKEL, Andrea KRAMER, Stefanie SIEPE y Angelika RIES; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por NOVARTIS AG.

NOVARTIS AG

Por:	(Firma _____ ilegible)	(Firma _____ ilegible)
Nombre:	Ella Rutschmann	Biljana Colovic
Cargo:	Profesional Administrativo	Gerente de archivo extranjero
Fecha:	<u>20 de Julio de 2006.</u>	

25
X5**TESTIFICACION**

Yo, el suscrito notario publico de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de arriba son firmas legitimas del **Doctor Dieter Becker**, ciudadano Alemán, residente en Freiburg, Alemania, de la **Señora Nicoletta Loggia**, ciudadana Italiana, residente en Basilea, Suiza, de la **Señora Barbara Lückel**, ciudadana Alemana, residente en Lörrach, Alemania, de la **Señora Andrea Kramer**, ciudadana Alemana, residente en Reute, Alemania, de la **Señora Stefanie Siepe**, ciudadana Alemana, residente en Freiburg, Alemania y de la **Señora Angelika Ries**, ciudadana Alemana, residente en Nenzlingen, Siuza.

Además certifico por medio de la presente la autenticidad de las firmas de la Señora Bijana Colovic, ciudadana de Serbia y Montenegro, residente de Basilea, Suiza, y de la Señora Ella Rutsmann, Ciudadana de Lotzwil, Suiza, residente en Basilea, Suiza, Ambas en representación de Novartis AG, en Basilea, Suiza, Ambas actuando como apoderadas, ambas con firmas compartidas.

La autenticidad de las firmas fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 24 días del mes de Julio de 2006

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea
Leg. Prot. Nr.:579/2006

COPIA FIEL Y VERDADERA

Basilea, Suiza, a los 27 días del mes de Agosto de 2007

(Firma) Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea

Copia fiel
Basilea, Suiza, Enero 9 de 2008

Dr. M. Staehelin
Leg. Prot. Número 38/2008

APOSTILLA
(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 9 DE ENERO DE 2008
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 286/383
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

Heidi Fisher

Sello del Notario.

540
024 17
CO
X

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

Dieter BECKER	citizen of Germany	Erwinstrasse 21, 79102 Freiburg, DE
Nicoletta LOGGIA	citizen of Italy	Schorenweg 32, 4058 Basel, CH
Barbara LÜCKEL	citizen of Germany	Dinkelbergstrasse 6, 79540 Lörrach, DE
Andrea KRAMER	citizen of Germany	Vogesenstrasse 11, 79276 Reute, DE
Stefanie SIEPE	citizen of Germany	Hohenzollernstrasse 5, 79106 Freiburg, DE
Angelika RIES	citizen of Germany	Blauenweg 10, 4224 Nenzlingen, CH

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to **Novartis Pharma GmbH**, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

Solid pharmaceutical composition comprising 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine and a pH modifier

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the Great Britain, patent application filed on August 22, 2005 and accorded Application Number 0517205.1, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

18
18

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEES**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEES**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 12 day of July, 2006.

Dieter Becker L.S.
Dieter BECKER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

19
X9Executed this 12 day of July, 2006.Nicoletta Loggia L.S.
Nicoletta LOGGIA

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 13 day of July, 2006.Barbara Luckel L.S.
Barbara LUCKEL

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

20
20Executed this 13 day of July, 2006.Andrea Kramer L.S.
Andrea KRAMER

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and
who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 17 day of July, 2006.Stefanie Siepe L.S.
Stefanie SIEPE

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
to me known, and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own
free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

22
22**ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT**

With reference to the Assignment to NOVARTIS AG of an invention entitled "Solid pharmaceutical composition comprising 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine and a pH modifier" signed by Dieter BECKER, Nicoletta LOGGIA, Barbara LÜCKEL, Andrea KRAMER, Stefanie SIEPE and Angelika RIES; this will certify that NOVARTIS AG accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :

E. RutschmannB. Colovic

Name :

Ella Rutschmann

Biljana Colovic

Function :

Administrative Professional

Head of Foreign Filing

Date:

20.07.2006

23
23

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signatures of **Dr. Dieter Becker**, German citizen, residing in Freiburg, Germany, of **Mrs. Nicoletta Loggia**, Italian citizen, residing in Basel, Switzerland, of **Mrs. Barbara Lückel**, German citizen, residing in Lörrach, Germany, of **Mrs. Andrea Kramer**, German citizen, residing in Reute, Germany, of **Mrs. Stefanie Siepe**, German citizen, residing in Freiburg, Germany, and of **Mrs. Angelika Ries**, German citizen, residing in Nenzlingen, Switzerland.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Mrs. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, and of **Mrs. Biljana Colovic**, citizen of Serbia, residing in Basel, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

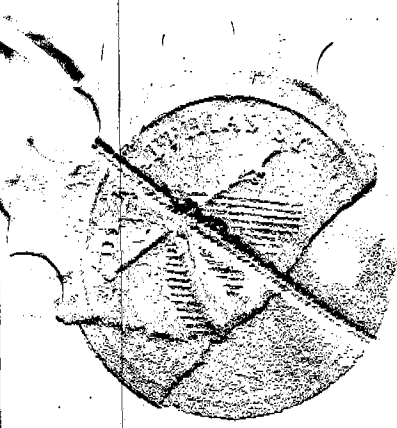
BASEL, Switzerland, this 24th (twenty-fourth) day of July 2006 (twothousandandsix).

Dr. P. L.
Notary

29
[initials]

For true photocopy

BASEL, Switzerland, this 9th (ninth) day of January 2008 (twothousandandeight).



M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 38 /2008

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *[Signature]*

3. in his/her function as *off. Notar*

4. and certified by the seal of the *[Signature]*

Certified - 9. Jan. 2008

5. in Basel (Bâle)

6. on

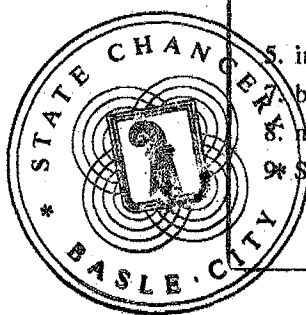
by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2861383*

9. Seal / stamp:

10. Signature:

[Signature]
Heidi Fischer



Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51 bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to this international application,

Novartis AG and Novartis Pharma GmbH, are entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Dieter BECKER, Erwinstrasse 21, 79102 Freiburg, DE, dated 12.07.2006

Nicoletta LOGGIA, Schorenweg 32, 4058 Basel, CH, dated 12.07.2006

Barbara LÜCKEL, Dinkelbergstrasse 6, 79540 Lörrach, DE, dated 13.07.2006

Andrea KRAMER, Vogesenstrasse 11, 79276 Reute, DE, dated 13.07.2006

Stefanie SIEPE, Hohenzollernstrasse 5, 79106 Freiburg, DE, dated 17.07.2006

Angelika RIES, Blauenweg 10, 4224 Nenzlingen, CH, dated 17.07.2006

to Novartis AG in respect of all designated States with the exception of AT (Austria) and US (USA) and Novartis Pharma GmbH in respect of Austria.

This declaration is made for the purposes of all designations, except for the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 March 2007 (01.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/022944 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/48 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/008216

(22) International Filing Date: 21 August 2006 (21.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0517205.1 22 August 2005 (22.08.2005) GB

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BECKER, Dieter [DE/DE]; Erwinstrasse 21, 79102 Freiburg (DE). LOG-GIA, Nicoletta [IT/CH]; Schorenweg 32, CH-4058 Basel (CH). LÜCKEL, Barbara [DE/DE]; Dinkelbergstrasse 6, 79540 Lörrach (DE). KRAMER, Andrea [DE/DE]; Vogesenstrasse 11, 79276 Reute (DE). SIEPE, Stefanie [DE/DE]; Hohenzollernstrasse 5, 79106 Freiburg (DE). RIES, Angelika [DE/CH]; Blauenweg 10, CH-4224 Nenzlingen (CH).

(74) Agent: GRAFF, Alan; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(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:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report

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

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING 1-(4-CHLOROANILINO)-4-(4-PYRIDYL-METHYL)PHthalAZINE AND A pH MODIFIER

(57) Abstract: The present invention concerns pharmaceutical compositions comprising the pH dependent drug compound 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine and a pH modifier.

WO 2007/022944 A1

27
X

Solid pharmaceutical composition comprising 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine and a pH modifier

The present invention relates to solid pharmaceutical compositions comprising a drug compound with pH-dependent solubility, more particularly to pharmaceutical compositions comprising 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, preferentially the succinate salt, (hereinafter referred to as the "Agent").

The Agent (drug) is well known from the literature; its structure and preparation being described for instance in WO 98/35958 or U.S. Patent No. 6,258,812, which are hereby incorporated into the present application by reference. The Agent 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine succinate is also known as "PTK" or "PTK787" or "PTK/ZK" or "PTK787/ZK222584".

The Agent is a potent orally active VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, which inhibits the vascular endothelial growth factor (VEGF) signal transduction by binding directly to the ATP-binding sites of VEGF receptors. The Agent reduces the microvasculature and inhibit growth of primary tumors and metastases and is useful for treating diseases associated with deregulated angiogenesis, especially neoplastic diseases (solid tumors), such as breast cancer, cancer of the colon, lung cancer, especially small cell lung cancer, and cancer of the prostate.

The Agent is a weakly basic drug compound that exhibits a significant pH dependent solubility along the gastrointestinal tract. The Agent is well soluble at low pH (pH 1; 80 g/L), e.g in the acidic environment of the fasted stomach, but significantly less soluble at higher physiological pH (pH 7; $7.1 \cdot 10^{-4}$ g/L), e.g. at the site of absorption in the small intestine. As a result the Agent is prone to precipitate from solution as it passes from the acidic environment of the stomach to the higher pH environment of the upper gastrointestinal tract such as the small intestine. However, since the Agent's permeability is good in the small intestine, dissolution is the rate-limiting step to absorption in this part of the gastrointestinal tract. The pH of the gastrointestinal tract can also vary as a result, for example, whether a patient is in fed or fasted state, the use of certain medication, or certain medical conditions. Therefore, oral administration of such drug can result in a high inter- and intra subject variability.

28
~~28~~

Various concepts of improving the drug release of pharmaceutical compositions containing a drug with pH dependent solubility have been discussed, however there is a need for pharmaceutical composition comprising the Agent resulting in reduced inter- and intra subject variability and increased bioavailability.

Surprisingly, present inventors have identified improved pharmaceutical compositions comprising the Agent and a pH modifier. Shifting the microenvironmental pH to more acidic conditions inside the pharmaceutical composition results in an enhancement of the drug solubility and drug dissolution at pH conditions where the Agent exhibits reduced solubility. In addition, inter- and intra subject variability can be decreased. The extent and duration of pH modification depends on the physicochemical properties of the incorporated pH modifier and the polymer used.

In one aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising:

- (i) the Agent;
- (ii) a pH modifier.

In a further aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising:

- (i) the Agent;
- (ii) a pH modifier;
- (iii) a polymer.

In a further aspect the present invention provides the use of Agent and excipients (pharmaceutical composition) for the preparation of a medicament for the treatment of patients with disorders associated with deregulated angiogenesis.

In a further aspect the present invention provides a method of orally administering Agent, e.g., for the treatment of disorders associated with deregulated angiogenesis, said method comprising orally administering to a patient in need of Agent therapy a pharmaceutical composition according to the present invention, preferentially administered once-a-day.

These and other features, advantages and objects of the present invention will be further understood and appreciated by those skilled in the art by references to the following specification, claims and appended drawings.

29
28**Brief Description of the Drawings**

The accompanying drawings, which are incorporated in and constitute a part of the specification, illustrate exemplary embodiments of the present invention.

FIG. 1 shows the impact of fumaric acid on drug release from matrix tablets – in vitro using formulations according to Examples 3, 4 and 5.

FIG. 2 shows the impact of fumaric acid on drug release from matrix minitables – in vitro using formulations according to Examples 3 and 5.

FIG. 3 shows the impact of fumaric acid on drug release– in vivo

- A = Matrix tablet without fumaric acid according to Example 5;
- A-FA = Matrix tablet with fumaric acid according to Example 3;
- B = Matrix minitables without fumaric acid according to Example 5;
- B-FA = Matrix minitables with fumaric acid according to Example 3.

FIG. 4 shows the reduction of variability in $AUC_{(0-24h)}$ by incorporation of fumaric acid

- A = Matrix tablet without fumaric acid according to Example 5;
- A-FA = Matrix tablet with fumaric acid according to Example 3;
- B = Matrix minitables without fumaric acid according to Example 5;
- B-FA = Matrix minitables with fumaric acid according to Example 3.

Detailed Description of Invention:

As used herein the term "pH modifier" refers to an organic or inorganic chemical material that is able to release hydrogen ions (acid) like e.g. an organic or inorganic acid or an acidic polymer, e.g. Carbomers, or a latent acid, and is pharmaceutically acceptable. Latent acids are compounds that hydrolyze to a free acid in presence of water, e.g., glucono- δ -lactone.

In particular, the pH modifier may contain an acidic group having a pKa of 1 to 7, preferable of 2 to 6.5 or more preferable of 2.5 to 5.5. Where pKa values are mentioned herein, they are generally taken to be those as determined at a temperature of 25 °C in water.

30
30

For use in a sustained release pharmaceutical composition, pH modifier with a relative poor water solubility are preferred e.g. having a solubility of less than 5% (g/100ml water) depending on the intended duration of action which is typically 1 to 24 hours, preferably 3 to 16 hours.

The use of solid acids or pharmaceutical acceptable salts thereof as pH modifier is particularly convenient for the manufacture of compositions according to the invention, which compositions are in the form of a solid dosage form.

In one preferred embodiment of the invention the pH modifier is an organic acid or a pharmaceutical acceptable salt thereof. Suitable organic acids contain one or more acidic groups, particularly compounds containing acidic groups selected from carboxylic and sulfonic acid groups, particularly those which are solid at ambient temperature and have 2 or more acidic groups. In addition functional groups that amplify or diminish the acidity of the acidic functional group can be present in the molecule like hydroxyl-groups or amino-groups

Particular water-soluble organic acids include a water-or poorly water soluble organic acid selected from a mono, di- or polybasic carboxylic acid and a mono, di or tri-sulfonic acid, preferably those which are solid at ambient temperature. Particular solid water-soluble carboxylic acids include, for example aliphatic mono or poly-carboxylic acids such as those containing from 1 to 20 carbon atoms, particularly from 2 to 6 carbon atoms, more particularly di- or tricarboxylic acids containing from 4 to 6 and especially 4 carbon atoms, any of which acids may be saturated or unsaturated or having branched or non-branched carbon atom chains. Examples of suitable solid water-soluble aliphatic mono- carboxylic acids include sorbic acid (2,4-hexandienoic acid). Examples of suitable solid water-soluble aliphatic di-carboxylic acids include adipic, malonic, succinic, glutaric, maleic or fumaric acid. The aliphatic carboxylic acid may be optionally substituted by one or more groups (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from e.g. carboxy, amino or hydroxy. Suitable substituted solid water-soluble aliphatic carboxylic acids include for example hydroxy substituted aliphatic mono-carboxylic acids such as gluconic acid, solid forms of lactic acid, glycolic acid or ascorbic acid; hydroxy substituted aliphatic di-carboxylic acids such as malic, tartaric, tartronic (hydroxymalonic), or mucic (galactaric) acid; hydroxy 2 substituted aliphatic tri-carboxylic acids, for example citric acid; or amino acids carrying an acidic side chain, such as glutamic acid or aspartic acid.

3/
21

Suitable aromatic carboxylic acids include water-soluble aryl carboxylic acids containing up to 20 carbon atoms. Suitable aryl carboxylic acids comprise an aryl group, for example a phenyl or naphthyl group which carries one or more carboxyl groups (for example 1, 2 or 3 carboxy groups). The aryl group is optionally substituted by one or more groups (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different selected from hydroxy, (1-4C) alkoxy (for example methoxy) and sulfonyl. Suitable examples of aryl carboxylic acids include, for example benzoic, phthalic, isophthalic, terephthalic or trimellitic acid (1,2,4- benzene-tricarboxylic acid).

In another embodiment of the invention the pH modifier is a polymeric organic acid or a pharmaceutical acceptable salt thereof. The backbone of the polymer could be linear or branched or a mixture thereof. The backbone or the branches of the polymer could be in addition cross-linked by a suitable linker. Suitable polymeric acids contain a linear backbone with acidic groups, or a branched backbone with acidic groups or mixtures thereof. Suitable polymeric acids are e.g. synthetic high-molecular-weight polymers of acrylic acid that are crosslinked (e.g. Carbopol 71G) or methacrylic acid polymer crosslinked e.g. with divinylbenzene (e.g. Amberlite IRP-64). A further suitable polymeric acid is alginic acid.

Preferentially the pH modifier is selected from an organic acid, an acidic polymer, and a latent acid.

Even more preferred the pH modifier is selected from citric acid, fumaric acid, succinic acid, succinic acid anhydride, adipic acid and maleic acid or a pharmaceutical acceptable salt thereof including mixtures of two or more acids and / or salts.

Most preferred is fumaric acid as pH modifier.

Also most preferred is succinic acid or succinic acid anhydride as pH modifier.

Especially preferred is fumaric acid. Fumaric acid has a pKa of about 3, more particularly of 3.03, at 25 °C

32
72

In addition functional groups located on the polymer-backbone or in branches that amplify or diminish the acidity of the acidic functional group can be present like hydroxyl-groups or amino-groups.

In a preferred embodiment of the present invention the weight/weight ratio of pH-modifier to the acidic drug compound in the pharmaceutical composition is 0.005:1 or larger, preferably between 0.01:1 and 10:1, more preferred between 0.025:1 and 2:1, even more preferred between 0.5:1 and 2:1, most preferred about 1:1.

As used herein the term "polymer" refers to a polymer selected from the group that consists of cellulose derivatives [e.g., methyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, (e.g., hydroxypropyl methyl cellulose K100LV, K 4 M, hydroxypropyl methyl cellulose K 15 M), hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, sodium-carboxy methyl cellulose, ethyl cellulose (e.g., ethyl cellulose 100), cellulose acetate (e.g., cellulose acetate CA-398-10 NF), cellulose acetate phthalate, cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose butyrate, cellulose nitrate, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate]; acryl derivatives [e.g., polyacrylates, cross-linked polyacrylates], methacrylic acid copolymers, vinyl polymers (e.g., polyvinyl pyrrolidones, polyvinyl acetates, polyvinyl acetate phthalates) and its mixtures, as marketed under the trade name Kollidon SR®, polyethylene glycols, polyanhydrides, polysaccharides (e.g., xanthans, xanthan gum), galactomannan, pectin, and alginates. The polymer may also serve in addition the function of a pH modifier.

A preferred polymer is hydroxypropyl methyl cellulose.

In certain exemplary embodiments of the present invention, the pharmaceutical composition may comprise additional excipients commonly found in pharmaceutical compositions, examples of such excipients include, but are not limited to, fillers, glidants, lubricants, binders, antioxidants, antimicrobial agents, enzyme inhibitors, stabilizers, preservatives, flavors, sweeteners and other components as described in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al., Eds., 4th Edition, Pharmaceutical Press (2003), which is hereby incorporated by reference.

33
75

Additional excipients with the exception of fillers and/or binders may comprise from about 0.05-11% by weight of the total pharmaceutical composition, e.g. from about 0.5 to about 3.5% by weight of the total composition. Antioxidants, anti-microbial agents, enzyme inhibitors, stabilizers or preservatives typically provide up to about 0.05-1% by weight of the total pharmaceutical composition. Sweetening or flavoring agents typically provide up to about 2.5% or 5% by weight of the total pharmaceutical composition. Lubricants typically provide up to about 0.5% to 3%, preferentially about 1%, by weight of the total pharmaceutical composition.

Examples of a "lubricant", as used herein, include, but are not limited to magnesium stearate, talc, hydrogenated castor oil, glyceryl behaptate, glycerol monostearate, polyethylene glycol, ethylene oxide polymers, sodium lauryl sulfate, magnesium lauryl sulfate, sodium oleate, sodium stearyl fumarate, DL-leucine, colloidal silica, and others known in the art.

Examples of a "filler", as used herein, include, but are not limited to lactose, (which may be in an anhydrous or hydrated form), sugar, starches (for example corn, wheat, maize, potato), modified starches (e.g., starch hydrolysates or pregelatinized starch), mannitol, sorbitol, trehalose, maltose, glucose anhydrate; inorganic salts (e.g., calcium carbonate, magnesium carbonate, dibasic calcium phosphate, tribasic phosphate, calcium sulfate), microcrystalline cellulose, cellulose derivatives.

Examples of a "glidant" as used herein, include, but are not limited to Aerosil 200 or talc.

Examples of a "binder" as used herein, include, but are not limited to hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), e.g. HPMC with a low apparent viscosity, e.g. below 100 cps as measured at 20°C for a 2 % by weight aqueous solution, e.g. below 50 cps, preferably below 20 cps, for example HPMC 3 cps, as known and commercially available under the name Pharmacoat® 603 from the Shin-Etsu company, other suitable binders for a composition of the present are polyvinylpyrrolidone (PVP), e.g. PVP K30 or PVP K12, as known and commercially available under the trade name Povidone® from the BASF company;

34
25

Examples of antioxidants include, but are not limited to, ascorbic acid and its derivatives, tocopherol and its derivatives, butyl hydroxyl anisole and butyl hydroxyl toluene. Vitamin E as α -tocopherol is particularly useful.

The dosage forms of this invention can be widely implemented. For purposes of discussion, not limitation, the many embodiments hereunder can be grouped into three classes according to design and principle of operation.

1. The first class of dosage forms described below include but are not limited to modified release hydrophilic swelling, eroding, dispersible or dissolvable monolithic matrix tablets or compression-coated matrix tablets containing all or partial amounts of the acid in the core tablet or multiparticulate matrix systems such as minitables, granules, or pellets.
2. The second class of dosage forms consists of coated modified release multiparticulates systems where release of the drug is generally modulated by a membrane, such as coated minitables, pellets, granules or beads including those using crystals of the acid as starter cores. Compared to monolithic systems, multiparticulates display the advantage that the mean gastric emptying is faster and less dependent on the nutritional state as they are sufficiently small to be evacuated through the pylorus. Multiparticulates can have numerous formulation applications. For example, they may be filled in a capsule shell or as a sachet or they may be compressed into a tablet. When the composition is in the form of a tablet, it is preferably a tablet which is able to disintegrate or dissolve in the mouth, stomach or small intestine to give modified release coated multiparticles.
3. The third class of dosage forms consists of mixtures of two or more multiparticulates e.g. immediate release (IR) and modified release (MR) or multiparticulates having 2 or more different modified release profiles, which may be filled in a capsule shell or as a sachet or compressed into a tablet. The overall release of drug from such system on administration of the dosage form will then be characterized by the ratio of the different single release units and their specific drug release profile.
4. The fourth class of dosage forms consists of bilayer-tablets consisting of an IR and an MR layer or of 2 MR layers of different release profiles. In a further embodiment, also trilayer

39
25

tablets made from two outer MR layers and an inner layer of pure acid or pure acid and filler are comprised.

In a further embodiment of the present invention, one or more of the single specific release units dosage forms disclosed in this invention are additionally coated with an enteric polymer which prevents drug dissolution from the solid dosage form before reaching the small intestine

In a further embodiment of the present invention, a subcoat is applied separating the enteric coating from the pH modifier comprising matrix.

Enteric coating (% of final weight) contains for instance

- 2-40% polymers for enteric coating (e.g. Hydroxypropylmethylcellulose phthalate (i.e. HP 50, HP 55 from Shin Etsu), Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (i.e. Aqoat types H, M, L from Shin Etsu), Methyl acrylic acid - ethyl acrylic acid copolymer (Methacrylic acid copolymer, USP) (i.e. Eudragit L, S, L100-55, L30D from Röhm Pharma, Acryl-Eze from Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP from BASF), Celluloseacetatephthalate, (i.e. Aquacoat CPD from FMC Biopolymer, or Polymer from Eastman Kodak) Polyvinylacetatephthalate (Sureteric, Colorcon)
- 0-15% polymers for subcoating (isolation coat between tablet core and enteric coat): Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 603 or 606), ethylcellulose (i.e. Aquacoat ECD, FMC Biopolymer, Surelease, Colorcon) and or mixtures thereof with a ratio of Ethylcellulose:HPMC = 1:1 up to 1:10), Polyvinylalcohol (Opadry II HP, type 85F, Colorcon)
- 0-10% plastisizers (triacetine, triethylcitrate, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, Diethylphthalate, Diethylsebacate, Acetyltriethylcitrate etc.)
- 0-15% antisticking agents (Aerosil 200, Syloid 244 FP, Talcum, Glycerol monostearate etc.)
- organic solvents or mixtures thereof with and without parts of water (ethanol, acetone, isopropanol) or water q.s. to dissolve or disperse the coating polymers and excipients for coating solution
- 0-0.5 % sodium hydroxide for redispersion of polymers for aqueous enteric coating suspensions (i.e. Eudragit L100-55)

37
37**EXAMPLES****1. Modified release hydrophilic swelling, eroding, dispersible or dissolvable monolithic matrix tablets or multiparticulate systems such as minitables, pellets or granules****1.1 Formulation ingredients and ranges**

- 1-80% Agent
- 1-60% pH modifier (e.g. citric acid, fumaric acid, succinic acid, adipic acid, maleic acid)
- 10-60% water-soluble and water-insoluble polymers (e.g. Methocel K100M, Methocel K4M, Methocel K100LV or mixtures thereof; Kollidon SR)
- 0-2% Aerosil 200
- 0-2% Magnesium stearate
- optionally additional tableting excipients, e.g., fillers (3-65%, preferable 4-55%) such as lactose and binders (0.5-5%, preferable 2-3%) such as HPMC 3 cps

1.2 Preparation of granules for tablets including minitables and compression-coated tablets

The active ingredient, the pH modifier, the polymer, and any additional tableting excipients are mixed and wet granulated by water or organic solvents. The dried granules are e.g. either

- 1) sieved through an 800 μ m sieve and filled in a capsule or sachet, or
- 2) sieved through an 800 μ m sieve and compressed in a monolithic matrix tablets including compression-coated tablets or
- 3) sieved through a 400 μ m sieve and compressed in minitables.

For compression purposes, an outer phase consisting of Aerosil and magnesium stearate is added and mixed thoroughly. The blend is compressed into monolithic matrix tablets of, e.g., a diameter of 5 to 12 mm or minitables of a diameter of e.g. 1.7 to 2 mm.

1.3 Preparation of pellets

In a further embodiment, the polymer, the pH modifier and any adjuvant (preferably cellulose, cellulose derivatives, and lactose) are processed into pellets by means of extrusion and subsequent spheronization.

38
28

Another subject of the invention is a process for the production of pellets by means of direct pelletization. In this case, the starting substances are mixed and processed into pellets by means of a binder solution (wet granulation) or melted additives (e.g., fats).

Another subject of the invention is a process for the production of pellets by means of spray-drying or spray-solidification.

Another subject of the invention is a process for the production of pellets by means of rotor granulation.

1.4 Composition of matrix tablets and matrix minitables (either with or without enteric coat) including the outer layer of compression-coated tablets

Tablets were prepared with a weight of 250 ± 5 mg ($\varnothing 10$ mm). 250 mg ± 5 mg of the prepared minitables (1-2 mm) were filled into capsules:

Example 1		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	10.00	25.00
Fumaric acid	20.00	50.00
Lactose milled	34.80	87.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

Example 2		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	10.00	25.00
Fumaric acid	0.00	0.00
Lactose milled	54.80	137.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

39
39

Example 3		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	20.00	50.00
Fumaric acid	20.00	50.00
Lactose milled	24.80	62.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

Example 4		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	20.00	50.00
Fumaric acid	40.00	100.00
Lactose milled	4.80	12.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

Example 5		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	20.00	50.00
Fumaric acid	0.00	0.00
Lactose milled	44.80	112.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

40
20

Example 6		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K4M	30.00	75.00
PTK787	10.00	25.00
Fumaric acid	20.00	50.00
Lactose milled	34.00	85.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

Example 7		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K4M	30.00	75.00
PTK787	10.00	25.00
Fumaric acid	0.00	0.00
Lactose milled	54.00	135.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

Example 8		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
Lactose milled	34.00	85.00
PTK787	30.00	75.00
Fumaric acid	0.00	0.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

91
2X

Example 9		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	30.00	75.00
Fumaric acid	15.00	37.50
Lactose milled	19.00	47.50
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

Example 10		
	[%]	mg/tablet/ capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
Lactose milled	4.00	10.00
PTK787	30.00	75.00
Fumaric acid	30.00	75.00
HPMC 3cps	2.67	6.68
Mg-Stearat	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

Composition of granules

Example 11	[%]	mg/capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
Lactose grounded	27.33	68.33
Fumaric acid	20.00	50.00
PTK787	20.00	50.00
HPMC 3cps	2.67	6.68

Composition of pellets

Example 12	[%]	mg/capsule
Methocel K100LV	30.00	75.00
Avicel PH101	27.33	68.33
Fumaric acid	20.00	50.00
PTK787	20.00	50.00
HPMC 3cps	2.67	6.68

42
DZ

Compression-coated tablets comprising the acid completely in the inner tablet core or partially in the core and partially in the outer layer

For the preparation of the inner core tablet comprising the acid, tablets were made from pure acid mixed with a lubricant, e.g. from pure succinic acid, fed manually into the die of a single-punch tableting machine (EK0, Korsch, Germany). In another embodiment, the inner core tablet was compressed from granules made of acid and a filler, water-soluble or water-insoluble, preferably water-insoluble, mixed with a lubricant. The matrix granules for the outer layer were prepared according to the method described above (1.2. and 1.4), but could also comprise only drug and polymer without any acid.

For the compression-coated tablet, the core tablet was placed in the center of the outer layer (e.g. the granules of the outer layer were filled into the die to make a powder bed, on the center of which the core tablet was placed before being covered by further granules of the outer layer) and a compression force was being applied.

Composition of a compression-coated tablet made from matrix granules comprising succinic acid as outer layer and a succinic acid comprising core

Example 13

		Weight	%	%
Outer layer	PTK787 (125mg)	167.5 mg	31.3	21.3
	Methocel K100LV	250.0 mg	46.7	31.8
	lactose monohydrate	20.0 mg	3.7	2.5
	succinic acid	85 mg	15.9	10.8
	magnesium stearate	7.5 mg	1.4	1.0
	Aerosil	5.0 mg	0.9	0.6
		535.0 mg	100.0	
Inner core				
	succinic acid	250.0 mg		31.8
Total		785.0 mg		100.0

1.5 Preparation of enteric coating and subcoating

The isolation coat is applied from an aqueous solution of HPMC (4-8%), plactisizer (0-3%) and antisticking agents (0-3%). Aquacoat ECD or Surelease (aqueous ethylcellulose dispersion) might be added in the range of 1:10 up to 1:1 (ethylcellulose : HPMC) to improve

43
25

the isolation effect of the subcoating. Based on the tablet size the total amount of subcoat applied is 2-15% (more preferred: large tablets 4-10%, minitables/pellets: 8-15%).

Polyvinylalcohol (Opadry II HP) in a range of 2-10% of core weight can be employed for an effective subcoating.

Furthermore, a HPMC subcoat could be coated from organic suspension in ethanol/acetone 1:1 (about 6-10% polymer per solvent) without any further additives.

In case of an organic enteric coating solution, after dissolving the enteric coating polymer and the plastisizer in organic solvents, the antisticking agents are dispersed. With regard to coating from aqueous dispersions, the plastisizer is dissolved or finely dispersed in water, the antisticking agent is dispersed, and finally the reconstituted suspension (i.e., Aqoat or Eudragit L 100-55) or the commercially available aqueous polymer dispersion (Eudragit L 30D, Acryl-Aze, Kollicoat MAE 30 D) are added.

The coating is applied using a pan coater or fluidized bed coater with or without Wurster principle up to a coating layer between 2 and 45 % (more preferred about 10-25% for large tablets and 20-40% for small tablets/minitables) at a product temperature between 28 and 50°C. Subcoating layer: 2-15% (more preferred: large tablets 4-10%, minitables/pellets: 8-15%) / enteric coating layer: 5-40% (more preferred: large tablets: 8-20%, minitables/pellets: 15-30%). The layer depends on the tablet size to assure an enteric resistance for 1-3 hours in artificial gastric juice or 0.1 n HCL solution (acc. to Ph Eur. or USP). Additionally, swelling of the tablet core during gastric resistance test should be reduced to a minimum.

Example Coating A	parts	%	mg / 250 mg core	mg / 8 mg core
Subcoat				
HPMC 3 cps	5	25	12.5	0.8
Triethylcitrate	0.5	2.5	1.25	0.08
Talc	0.5	2.5	1.25	0.08
Water q.s.				
Enteric coat				
Eudragit L 30 D (dry)	10	50	25	1.6
PEG 6000	2	10	5	0.32
Syloid 244 FP	2	10	5	0.32
Water q.s				
Total (dry)	20	100	50	3.2

99
24

Example Coating B	parts	%	mg / 250 mg core	mg / 8 mg core
Subcoat				
HPMC 3 cps	6	26.67	15.0	0.96
Aquacoat ECD (dry)	2	8.89	5.0	0.32
Triethylcitrate	0.6	2.67	1.5	0.096
Glycerol monostearate	0.4	1.77	1.0	0.064
Water q.s.				
Enteric coat				
HPMC AS (Acoat) MF	10	44.44	25.0	1.60
Triethylcitrate	2.5	11.11	6.25	0.40
Talc	1	4.44	2.5	0.16
Water q.s.				
Total (dry)	22.5	100.0	56.25	3.60

Example Coating C	parts	%	mg/ 250 mg core	mg / 8 mg core
Subcoat				
HPMC 3 cps	5	32.5	12.5	0.8
Ethanol/Acetone 1:1: q.s.				
Enteric coat				
HP 50	8	51.9	20.0	1.28
Triacetine	0.8	5.2	2.0	0.13
Aerosil 200	1.6	10.4	4.0	0.26
Ethanol/Acetone 1:1 : q.s.				
Total (dry)	15.4	100.0	38.5	2.47

Example Coating D	parts	%	mg/ 250 mg core	mg / 8 mg core
Subcoat				
Opadry II HP	4	21.46	10	0.64
Water q.s.				
Enteric coat				
Eudragit L100-55	10	53.65	25	1.6
Sodium hydroxide	0.14	0.75	0.35	0.022
Triethylcitrate	2.5	13.41	6.25	0.4
Syloid 244 FP	2	10.73	5.0	0.32
Water q.s				
Total dry	18.64	100.0	46.6	2.982

Example Coating E	parts	%	mg/ 250 mg core	mg / 8 mg core
Enteric coat				
HP 50	10	71.43	25	1.6
Diethylsebacate	1	7.14	2.5	0.16
Talc	3	21.43	7.5	0.48
Ethanol/Acetone 1:1 q.s.				
Total dry	14	100.0	34	2.24

45
45

Example Coating F	parts	%	mg/ 250 mg core	mg / 8 mg core
Enteric coat				
Eudragit L 100-55	10	76.92	25	1.6
Triethylcitrate	1	7.69	2.5	0.16
Syloid 244 FP	2	15.38	5.0	0.32
Isopropanol / Water 97.3: q.s				
Total dry	13	100.0	32.5	2.08

2. Modified release coated multiparticulates systems such as minitables, pellets, granules or beads)

2.1 Preparation of multiparticulate systems

2.1.1 Preparation of granules and minitables

The active ingredient, the pH modifier, and any additional tableting excipients are mixed and wet granulated by water or organic solvents. The dried granules are e.g., either sieved through an 800 µm for the granule preparation or sieved through a 400 µm sieve and compressed in minitables. For compression purposes, an outer phase consisting out of Aerosil and magnesium stearate was added and mixed thoroughly. The blend is compressed into minitables of a diameter of e.g. 1.7 to 2 mm. The resulting granules and minitables are finally coated with one of a coating formulations using polymers as described below (i.e. diffusion coat, diffusion coat with an additional enteric coat, diffusion coat comprising an enteric polymer).

Composition of minitables

Example 14	%	mg / 250mg tablets
Lactose anhydrous	24.14	60.35
Fumaric acid	20.00	50.00
PTK787	20.00	50.00
Avicel PH 102	33.33	83.33
Aerosil 200	1.53	3.83
Mg-stearat	1.00	2.50
	100.00	250.00

Composition of granules

96
46

Example 15	[%]	mg/capsule
Avicel PH102	30.00	75.00
Lactose ground	27.33	68.33
Fumaric acid	20.00	50.00
PTK787	20.00	50.00
HPMC 3cps	2.67	6.68

2.1.2 Preparation of pellets:

In one embodiment, a dry blend is made by mixing the drug, the pH modifier, microcrystalline cellulose (i.e., Avicel PH101) and lactose in a planetary mixer. Purified water is added to give a wet mass that is subsequently extruded using a screen of a suitable size. The extrudates are rounded in a spheroniser, thoroughly dried and sieved for suitable size selection, obtaining immediate release pellets. Any other pellet forming process as mentioned under 1.3. may also be used. The resulting pellets are finally coated with one of a coating formulations as described below (i.e., diffusion coat, diffusion coat with an additional enteric coat, diffusion coat comprising an enteric polymer). Coated pellets can then be dispensed in a capsule or sachets.

Additionally, immediate and modified release pellets can be used as a combination by including them into the same capsule or sachets.

Composition of pellets (amounts given in %)

Example 16			
PTK 787	20%	30%	10%
Fumaric acid	20 %	20%	20%
Lactose (standard quality)	10%	8%	15%
Microcrystalline cellulose (Avicel PH101)	50 %	42%	55%
Water for wet massing	q.s.*	q.s.*	q.s.*

* removed during processing.

2.1.3 Preparation of beads based on soluble and insoluble non-pareil seeds as well as rounded pH modifier starter cores as well as drug particles

2.1.3.1 In one embodiment, drug solutions are prepared by dissolving the drug, the pH modifier and the remaining formulation components as described below in the selected media with mixing. Non-pareil seeds, i.e. drug-free cores, are dispensed into a Wurster fluid bed coater and fluidized. The drug solution previously prepared is then sprayed onto the seeds until the drug solution is depleted obtaining immediate release beads. The beads are

97
27

dried in the same conditions for 5 minutes. The resulting beads are again dispensed into a Wurster fluid bed coater and finally coated with an aqueous dispersion or an organic solution of the coating ingredients of the coating formulation formulations below (diffusion coat, diffusion coat with an additional enteric coat, diffusion coat comprising an enteric polymer), obtaining the modified release beads.

Coated beads can then be dispensed in a capsule or sachets.

Additionally, immediate and modified release beads can be used as a combination by including them into the same capsule or sachet.

Composition of beads to be applied onto 1000g non-pareil seeds (amounts given in %)

Example 17	[%]	[%]	[%]
PTK787	40	30	20
Fumaric acid	40	30	40
Pharmacoat 615	18	36	36
PEG 400	2	4	4
Ethanol/Water 70/30			

Fumaric acid: 1-60%

PTK787: 20-70%

Pharmacoat: 10-50%

2.1.3.2 In a second embodiment, non-pareil seeds are dispensed into a Wurster fluid bed coater. After fluidisation, spraying of the drug layer solution as per formulation A is commenced to layer drug solution effectively onto the seeds. Spraying is continued until the drug layer solution is exhausted. A protective layer consisting of a solution of hydroxypropyl-methylcellulose (Opadry™ clear) in purified water may then be sprayed onto the seeds. Spraying is continued until the HPMC solution is exhausted. Then, a solution of an organic acid and HPMC as per formulation B is sprayed onto the seeds. The beads are dried, under the same conditions for 5 minutes, obtaining the immediate release beads. Additionally, a solution of hydroxypropylmethylcellulose (Opadry™) in purified water can be sprayed onto the seeds. The resulting beads are again dispensed into a Wurster fluid bed coater and finally coated with an aqueous dispersion or an organic solution of the coating ingredients of the coating formulation formulations below (diffusion coat, diffusion coat with an additional enteric coat, diffusion coat comprising an enteric polymer), obtaining the modified release

48
2/8

beads. Finally, a solution of hydroxypropyl methylcellulose (Opadry™) in purified water may be sprayed onto the seeds. The beads are dried, under the same conditions for 5 minutes, obtaining the modified release beads.

Coated beads can then be dispensed in a capsule or sachets.

Additionally, immediate and modified release beads can be used as a combination by including them into the same capsule or sachet (compare 3.3).

Composition of beads to be applied onto 1000g non-pareil seeds (amounts given in %)

Example 18

Formulation A (amounts given in %)

PTK787	80%	60%	40%
Hydroxypropyl methylcellulose(Methocel E50LV)	18%	36%	54%
Polyethylene glycol (PEG 400)	2%	4%	6%
Ethanol/Water (70:30)	q.s.*	q.s.*	q.s.*

Formulation B (amounts given in %)

Fumaric acid	80%	60%	40%
Hydroxypropyl methylcellulose(Methocel E50LV)	18%	36%	54%
Polyethylene glycol (PEG 400)	2%	4%	6%
Ethanol/Water (70:30)	q.s.*	q.s.*	q.s.*

* removed during processing

2.1.3.3 In a third embodiment, non-pareil seeds are dispensed into a Wurster fluid bed coater. After fluidisation, spraying of the solution comprising pH modifier and HPMC as per formulation B (see second embodiment) is commenced to layer drug solution effectively onto the seeds. Spraying is continued until the pH modifier layer solution is exhausted. A protective layer consisting of a solution of hydroxypropyl methylcellulose (Opadry™ clear) in purified water may then be sprayed onto the seeds. Spraying is continued until the HPMC solution is exhausted. Then, a solution of the drug as per formulation A (see second embodiment) is sprayed onto the seeds. Spraying is continued until the drug layer solution

29
29

is exhausted. The beads are dried, under the same conditions for 5 minutes, obtaining the immediate release beads. Additionally, a solution of hydroxypropyl methylcellulose (Opadry™) in purified water can be sprayed onto the seeds. The resulting beads are again dispensed into a Wurster fluid bed coater and finally coated with an aqueous dispersion or an organic solution of the coating ingredients of the coating formulation formulations below (diffusion coat, diffusion coat with an additional enteric coat, diffusion coat comprising an enteric polymer), obtaining the modified release beads. Finally, a solution of hydroxypropyl methylcellulose (Opadry™) in purified water may be sprayed onto the seeds. The beads are dried, under the same conditions for 5 minutes, obtaining the modified release beads.

Coated beads can then be dispensed in a capsule or sachets.

Additionally, immediate and modified release beads can be used as a combination by including them into the same capsule or sachet.

2.1.3.4 In a fourth embodiment, rounded starter cores of the pH modifier with an average diameter of e.g. 0.3 to 1 mm are sprayed uniformly with an alcoholic polymer solution, e.g. comprising PVP, in a suitable vessel and are mixed with a mixture of the drug and the pH modifier until the beads roll freely again. After drying, this operation is repeated until the desired total amount of the drug has been applied. However, it is also possible to dissolve or suspend the drug in the adhesive solution and to apply this solution or suspension uniformly onto the surface of the starter cores.

Suitable bonding agents include adhesive solutions such as starch paste, sugar syrup, and solution of gelatin, guar rubber, cellulose ether (e.g. HEC, HPMC), or PVP. The acid in the starter core can be different from the acids admixed with the drug. Especially suitable for the starter cores are those acids which have an approximately spherical shape, e.g. tartaric acid, citric acid, malic acid, succinic acid, ascorbic acid.

2.1.3.5 In a fifth embodiment, the invention also relates to a process whereby the polymer coating, the pH modifier and the adjuvant are processed into beads by the layered application onto the drug (layering).

50
50

2.2 Diffusion coating compositions

2.2.1 Coating ingredients & ranges

- 1-20% polymers for diffusion coating e.g. Ethylcellulose (Aquacoat ECD, FMC Biopolymer, Surelease, Colorcon), Acrylic/ methacrylic acid-ester /Eudragit RL, Eudragit RS (Röhm)
- 0-20% water soluble polymers as pore formers, i.e. Hydroxypropylmethylcellulose 3, 6 cps (Pharmacoat 603, 606, Shin-Etsu), Polyethylenglycole (PEG 2000 – PEG 8000)
- 0-15% polymers for subcoating (isolation coat between tablet core and enteric coat): Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 603 or 606), ethylcellulose (i.e. Aquacoat ECD, FMC Biopolymer, Surelease, Colorcon) and or mixtures thereof with a ratio of Ethylcellulose:HPMC = 1:1 up to 1:10), Polyvinylalcohol (Opadry II HP, type 85F, Colorcon)
- 0-20% enteric coating polymers as pore formers (list of potential polymers, see above)
- 0-10% plastisizers (triacetine, triethylcitrate, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, Diethylphthalate, Diethylsebacate, Dibutylsebacate, Acetyltriethylcitrate etc.)
- 0-15% antisticking agents (Aerosil 200, Syloid 244 FP, Talcum, Glycerol monostearate etc.)
- organic solvents or mixtures thereof with and without parts of water (ethanol, acetone, isopropanol) or water q.s. to dissolve or disperse the coating polymers and excipients for coating solution

2.2.2 Coatings based on acrylic/methacrylic acid ester polymers

The polymers used for diffusion coating are Eudragit RS /RL mixtures in a ratio of 1:1 up to 9:1 from aqueous suspension or organic solution. Suitable plastisizers are triethylcitrate, dibutylsebacate, Triacetine in a range of 1 to 30% of coating dispersion (5-20%). Eudragit RS could be combined with the enteric coating polymer as pore former like Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, Type Acoat type M(MF) or H (HF) in organic solution or aqueous dispersion or with Hydroxypropylmethylcellulose phthalate (i.e. HP 50, HP 55) in organic solution. An enteric pore former suppresses the drug release in the acidic environment in the stomach. After solution of the enteric pore former in intestinal juice with pH > 5.5 the drug will dissolve and uniformly owing to the low microenvironmental pH inside the solid dosage form. Thereby, less inter- and intra subject variance is expected.

51
51

The coating layer is applied between 5 and 30%, most probably between 7 and 15 %, i.e. 10% of core weight. The ratio of Eudragit RS and enteric pore former may be varied between 95:5 up to 50:50 to adapt the release profile.

Example Coating G	parts	% (dry)	% (liquid)	mg/ 8 mg core
Eudragit RL 30 D	1.52	6.9	4.62	0.06
Eudragit RS 30D	13.76	62	41.70	0.50
Triethylcitrate	2.8	12.5	2.80	0.10
Syloid 244 FP	4.18	18.6	4.18	0.15
Water.		q.s.	46.70	
Total	22.26	100	100.00	0.80
Optional Ratio: Eudragit RS:RL 9:1				
Coating layer: 5-20% (i.e. 10%) of core weight				

Example Coating H	parts (dry)	% (dry)	% (liquid)	mg/ 8 mg core
Eudragit RL 12.5	1.28	17.75	30.93	0.14
Eudragit RS 12.5	3.86	53.54	10.30	0.43
Triethylcitrate	0.52	7.21	0.52	0.06
Syloid 244 FP	1.55	21.50	1.55	0.17
Acetone	q.s.	q.s.	28.35	
Isopropanol	q.s.	q.s.	28.35	
Total	7.21	100.00	100.00	0.80
Optional Ratio: Eudragit RS:RL 7.5:2.5				
Coating layer: 5-20% (i.e. 10%) of core weight				

Example Coating I	Parts	% (dry)	parts (liquid)	mg/ 8 mg core
HPMC AS (Type MF)	4.29	20	4.29	0.16
Eudragit RS 30 D	13.49	57.5	40.89	0.46
Triethyl-citrate	2.68	12.5	2.68	0.10
Syloid 244 FP	2.14	10	2.14	0.08
Water.	q.s.	q.s.	50.00	
Total	22.60	100	100.00	0.80
Optional Ratio: Eudragit RS: HPMC AS : 7.5 : 2.5				
Coating layer: 5-20% (i.e. 10%) of core weight				

2.2.3 Coatings based on Ethylcellulose (+ pore former)

The release rate of diffusion coats based on ethylcellulose might be controlled by the coating layer thickness (coating amount) and /or by the amount of hydrophilic coating compounds like plastisizers (Triethylcitrate, PEG 4000, PEG 4000) or pigments /antisticking agents (like

52
52

colloidal silicium dioxide, Syloid 244 FP) or by addition of pore forming polymers.

Hydroxypropylmethylcellulose is a common known pore former to be combined with ethylcellulose applied from organic coating solution or in combination with Aquacoat ECD dispersions (30% aqueous dispersion of ethylcellulose). The ratio of ethylcellulose and pore former may vary between 95: 5 and 50:50. Enteric polymers like Hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HP 50) or Hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (aqoat) are also suitable pore formers to suppress the drug release in the acidic stomach and control the release in the intestinal juice with pH > 5.5.

HP 50 can be combined with ethylcellulose coated from organic solution in the range of 5-50%. The coating layer applied is in the range of 5-30% of core weight, depending on the size and volume of the core pellet or minitabket.

Example Coating J	parts	% (dry)	parts (liquid)	mg/ 8 mg core
Diffusion coat				
Ethylcellulose	6.75	75.00	6.75	0.60
HPMC 3 cps	0.75	8.33	0.75	0.07
Aerosil 200	1.50	16.67	1.50	0.13
Acetone	q.s.	q.s.	45.50	
Ethanol	q.s.	q.s.	45.50	
Total	9.00	100.00	100.00	0.80
Ethylcellulose : HPMC 3 cps = 9:1				
Coating layer: 5-20% (i.e. 10%) of core weight				

Example Coating K	parts (dry)	% (dry)	parts (liquid)	mg/ 8 mg core
Diffusion coat				
Ethylcellulose	6.00	66.67	6.00	0.80
HP 50 or Aqoat TYPE M	1.50	16.67	1.50	0.20
Aerosil 200	1.50	16.67	1.50	0.20
Acetone	q.s.	q.s.	45.50	
Ethanol	q.s.	q.s.	45.50	
Total	9.00	100.00	100.00	1.20
Ethylcellulose : HP 50 OR AQOAT = 8:2				
Coating layer: 5-20% (i.e. 15%) of core weight				

53
B

Example Coating L	parts (dry)	% (dry)	parts (liquid)	mg/ 8 mg core
Diffusion coat				
HPMC 3 cps	1.33	11.16	1.33	0.09
Aquacoat ECD	8.37	70.22	25.11	0.56
Triethyl-citrate or Dibutylsebacate	2.22	18.62	2.22	0.15
Water.	q.s.		71.34	
Total	11.92	100.00	100.00	0.80
Ethylcellulose : HPMC = 8.5: 1.5				
Coating layer: 5-20% (i.e. 10%) of core weight				

Example Coating M	parts (dry)	% (dry)	parts (liquid)	mg/ 8 mg core
Diffusion coat				
HPMC AS (MF)	2.20	21.57	2.20	0.26
Aquacoat ECD	6.10	59.80	18.30	0.72
Triethyl-citrate	1.90	18.63	1.90	0.22
Water.	q.s.	q.s.	77.60	
Total	10.20	100.00	100.00	1.20
Ethylcellulose : AQOAT = 7:3				
Coating layer: 5-20% (i.e. 15%) of core weight				

2.3 Application of diffusion coatings on multiparticulate systems

The diffusion coat applied on a multiparticulate formulation (minitablets, pellets, granules, beads) is coated in fluidized bed equipment with Wurster principle or in a Hüttlin type of equipment (turbojet) with a product temperature in the range of 28 to 45 °C. It is proposed to cure (temper) the coat applied from aqueous dispersion after coating for 1-5 hours at 40°C (Eudragit) -60°C (Aquacoat) in a tray dryer or fluidized bed equipment.

The final dosage form could be a stickpack or hard capsule filled with the multiparticulate formulation or a disintegrating tablet giving free the coated multiparticulate pellets

In case of an organic solution, the plastisizer and polymers are dissolved in the organic solvent mixture and finally the antisticking agent is dispersed. For an aqueous dispersion the plastisizer is dissolved in water, the antisticking agent finely dispersed using a homogenizer. Finally the pre-prepared polymer dispersion (as commercially available) or predispersed in water is added to the plastisizer - antisticking agent - water mixture and stirred for some time before spraying.

S4
SA

3 Mixtures of immediate release and modified release multiparticulates

3.1 Combination of IR and MR pellets

Immediate and modified release pellets prepared according to process described in 2.1.2. (preparation of pellets) can be used as a combination by including them into the same capsule or sachet. For purposes of discussion, not limitation, the many combinations can include 10-90% of the drug loading in the immediate release formulation and 10-90% of the drug loading in the modified release formulation (90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 40/60; 30/70; 20/80; 10/90).

In addition, immediate release pellets prepared according to process described in 2.1.2. and modified release pellets prepared according to process described in 1.3 can be used as combination.

3.2 Combination of IR and MR granules and minitables

Immediate and modified release granules or minitables prepared according to process described in 2.1.1 (preparation of granules and minitables) can be used as a combination by including them into the same capsule or sachet. For purposes of discussion, not limitation, the many combinations can include 10-90% of the drug loading in the immediate release formulation and 10-90% of the drug loading in the modified release formulation (90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 40/60; 30/70; 20/80; 10/90).

In addition, immediate release granules or minitables prepared according to process described in 2.1.1. and modified release granules or minitables prepared according to process described in 1.2 can be used as combination.

3.3 Combination of IR and MR beads

Immediate and modified release beads prepared according to process described in 2.1.3 (preparation of beads) can be used as a combination by including them into the same capsule or sachet. For purposes of discussion, not limitation, the many combinations can include 10-90% of the drug loading in the immediate release formulation and 10-90% of the drug loading in the modified release formulation (90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 40/60; 30/70; 20/80; 10/90).

Additionally, modified release beads prepared according to process described in 2.1.3.1 and 2.1.3.2 can be further processed by dispensing them into a Wurster fluid bed coater and additionally coated with a drug solution previously prepared which is sprayed onto the seeds

until the depletion. The beads are dried in the same conditions for 5 minutes. Additionally, a solution of hydroxypropyl methylcellulose (Opadry™) in purified water can be sprayed onto the seeds as a protective layer. On administration of such a dosage form the outer IR portion of the drug will dissolve completely at low pH in the stomach whereas the inner MR portion will completely diffuses from the pH-controlled systems in the small intestine.

4 Bilayer tablets comprising an immediate release and a modified release layer or two modified release layers of different modified release profiles

Bi-layer tablets were prepared by filling the granules of the first layer in the die which were subsequently slightly compacted with a single punch press. Afterwards the granules of the second layer composition were filled on top of the slightly compressed tablet and compression force was being applied to manufacture a bilayer tablet.

Example 19: bilayer tablet comprising an IR and a MR layer

	Composition	Weight	%
Layer 1 MR	PTK787 (125mg)	167.5 mg	23.1
	Methocel K100LV	125.0 mg	17.2
	Fumaric acid	125.0 mg	17.2
	Lactose monohydrate	20.0 mg	2.8
	Magnesium Stearate	7.5 mg	1.0
	Aerosil	5.0 mg	0.7
		450.0 mg	
Layer 2 IR	PTK787 (125mg)	167.5 mg	23.1
	Lactose monohydrate	88.0 mg	12.1
	Hypromellose	7.0 mg	1.0
	Croscarmellose sodium	7.5 mg	1.0
	Magnesium Stearate	5.0 mg	0.7
		275.0 mg	
Total		725.0 mg	100.0

S6
56**Example 20: bilayer tablet comprising an IR and a MR layer**

	Composition	Weight	%
Layer 1 MR	PTK787 (125mg)	167.5 mg	26.3
	Methocel K100LV	125.0 mg	19.6
	Fumaric acid	37.5 mg	5.9
	Lactose monohydrate	20.0 mg	3.1
	Magnesium Stearate	7.5 mg	1.2
	Aerosil	5.0 mg	0.8
		362.5 mg	
Layer 2 IR	PTK787 (125mg)	167.5 mg	26.3
	Lactose monohydrate	88.0 mg	13.8
	Hypromellose	7.0 mg	1.1
	Croscarmellose sodium	7.5 mg	1.2
	Magnesium Stearate	5.0 mg	0.8
		275.0 mg	
Total		637.5 mg	100.0

5 In vitro dissolution studies

The dissolution studies of matrix tablets are conducted using an USP I basket apparatus (Sotax A7). Dissolution tests are performed in triplicate using 1000 ml phosphate buffer (pH 6.8, SDS 0.2 % w/V), at 37°C and a rotational speed of 100 rpm. Minitablets are assessed using the same conditions with the exception that the dissolution studies were performed using an USP II paddle apparatus (Sotax A7). At predetermined intervals samples are withdrawn from the dissolution medium, filtered through a 0.45 µm membrane filters, and analyzed spectrophotometrically. Equivalent amounts of fresh buffer are added to maintain a constant dissolution volume.

The incorporation of fumaric acid as pH modifier significantly enhances the PTK787 release at pH 6.8; consequently almost the entire drug is released after 6 hours (Fig 1).

57
47

Consistent with this data, drug release from matrix minitables with incorporated fumaric acid is markedly increased at pH 6.8 (Fig 2).

6 In vivo absorption study

The study is performed with six male beagle dogs fasted overnight for about 20 hours. The weight of the dogs ranges from 9.35 to 13.35 kg before the first drug administration. We use a two-block cross-over study design divided into a block of matrix tablets and one of matrix minitables.

A ranitidine hydrochloride solution (50 mg/5 ml) diluted in a ratio of 1:1 with 5% glucose is injected intravenously as slow bolus within 2 min and 30 min prior to the administration of the (mini)-tablets. Two tablets or two capsules filled with minitables (100 mg PTK787/dog) are administered orally deep into the throat followed by a rinse with 20 ml water gavages through a plastic syringe. Four hours after the administration of the tablet formulations the dogs are offered a standard dog chow of 300 g pellets. Free excess to water is allowed all the time. Blood samples of 2 ml are collected from the vena cephalica before ($t=0$) and after 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, and 24 hours post dose into heparinized syringes. The plasma is obtained after centrifugation for 10 min at 4°C.

The drug concentration in the plasma is determined using a HPLC MS/MS method.

Incorporation of the pH modifier significantly enhances the in vitro and in vivo performance of PTK787 from matrix tablets and matrix minitables. In case of the monolithic matrix tablet the AUC(0-24h) increases approximately the 5-fold due to the presence of fumaric acid, and in case of the minitables an 8-fold increase in the mean AUC(0-24h) levels due to the pH-modifier ($p<0.001$) can be observed (Fig. 3).

Additionally, the inclusion of a pH modifier distinctively reduced the inter-dog variability in terms of the coefficient variability ($p<0.001$) (Fig. 4).

The following table summarizes the mean pharmacokinetic parameters obtained from the monolithic tablets and minitables.

58
58**Serum concentrations and pharmacokinetic parameters**

Mean (n=6) PK parameters of PTK787				
Formulation	A	A-FA	B	B-FA
Dose (mg/dog)	100.0	100.0	100.0	100.0
t _{max}	1.7	2.4	1.4	1.2
C _{max}	34.9	158.3	35.7	298.8
C _{max} /dose	0.3	1.6	0.4	3.0
AUC _(0-24h)	95.4	484.6	74.1	621.8
AUC _(0-24h) /dose	1.0	4.8	0.7	6.2
Units : t _{max} [h]. C _{max} [ng/mL]. C _{max} /dose [(ng/mL)/(mg/kg/day)].				
AUC(0-24h) [h-ng/mL]. AUC(0-24h)/dose [(h-ng/mL)/(mg/kg/day)].				

A = Matrix tablet without fumaric acid according to Example 5;

A-FA = Matrix tablet with fumaric acid according to Example 3;

B = Matrix minitables without fumaric acid according to Example 5;

B-FA = Matrix minitables with fumaric acid according to Example 3.

59
131Claims

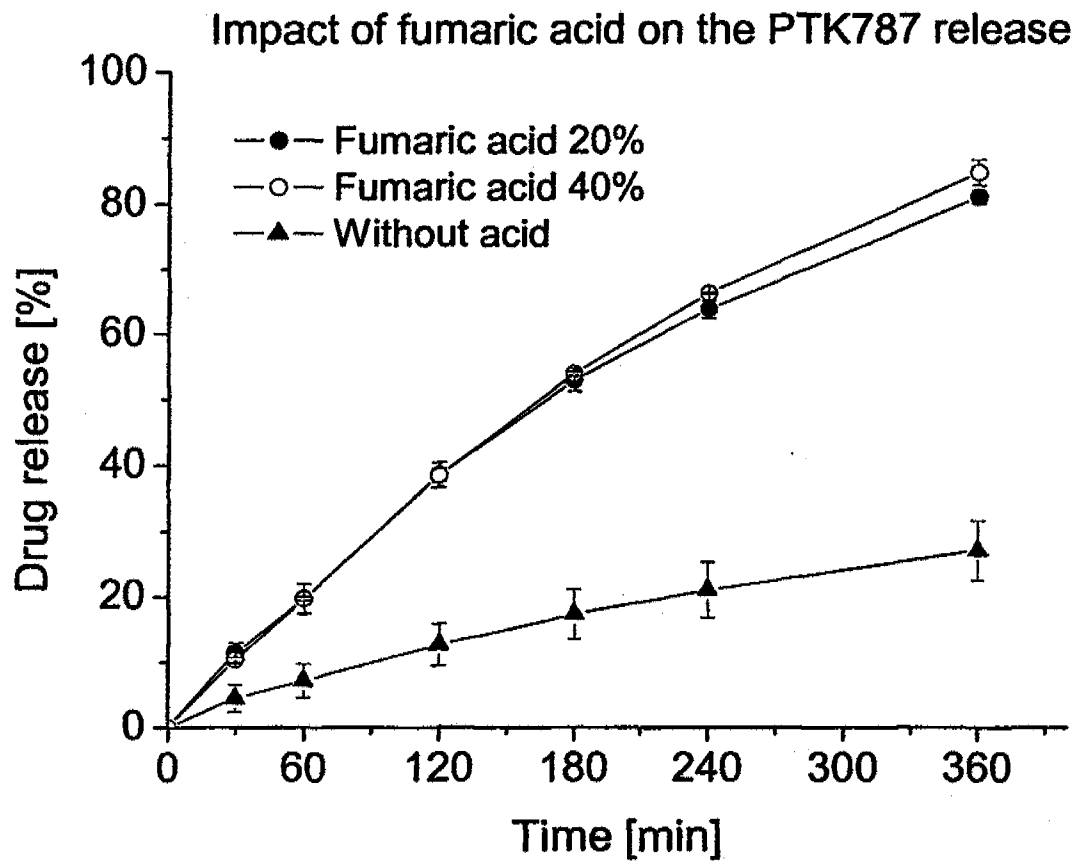
1. A solid pharmaceutical composition comprising:
 - (i) 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine (Agent) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a pH modifier.
2. The pharmaceutical composition according to claim 1 comprising:
 - (i) 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine (Agent) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (ii) a pH modifier;
 - (iii) a polymer.
3. The pharmaceutical composition according to claim 1 or claim 2 comprising 1-(4-chloroanilino)-4-(4-pyridylmethyl)phthalazine succinate.
4. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 3 wherein the pH modifier is an organic or inorganic chemical material that is able to release hydrogen ions and is pharmaceutically acceptable.
5. The pharmaceutical composition according to claim 4 wherein the pH modifier is selected from an organic acid, an acidic polymers, and a latent acid.
6. The pharmaceutical composition according to claim 5 wherein the pH modifier is selected from citric acid, fumaric acid, succinic acid, succinic acid anhydride, adipic acid, aspartic acid, glutamic acid, and maleic acid.
7. The pharmaceutical composition according to claim 6 wherein the pH modifier is fumaric acid.
8. The pharmaceutical composition according to claim 6 wherein the pH modifier is succinic acid or succinic acid anhydride.

60
60

9. The pharmaceutical composition according to claim 5 wherein the pH modifier is an polymeric organic acid containing a linear backbone with acidic groups, or a branched backbone with acidic groups or mixtures thereof.
10. The pharmaceutical composition according to any of claims 1 to 9 wherein the weight/weight ratio of pH modifier to Agent is between 0.01:1 and 10:1.
11. The pharmaceutical composition according to claim 10 wherein the weight/weight ratio of pH modifier to Agent is between 0.5:1 and 2:1
12. The pharmaceutical composition according to claim 10 wherein the weight/weight ratio of pH modifier to Agent is about 1:1.
13. Use of Agent and excipients as defined in any one of claims 1 to 12 for the preparation of a medicament for the treatment of patients with disorders associated with deregulated angiogenesis.
14. A method of orally administering Agent, e.g., for the treatment of disorders associated with deregulated angiogenesis, said method comprising orally administering to a patient in need of Agent therapy a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 12.

61
61

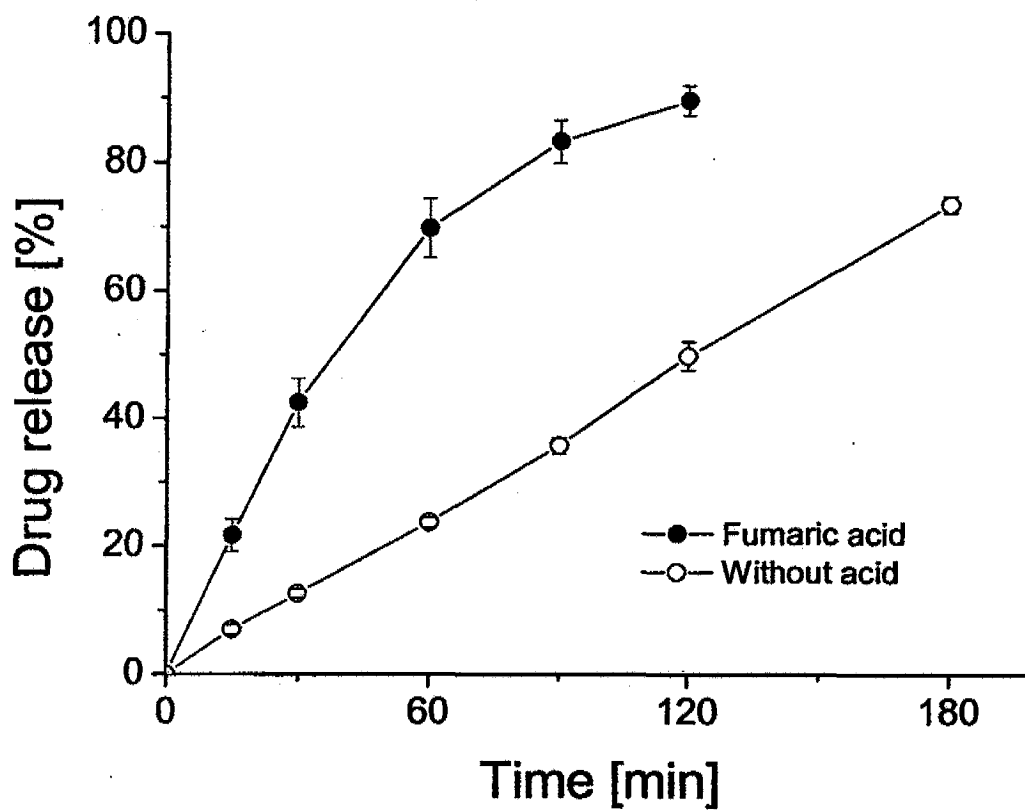
Fig 1/4

Effect of pH modifiers on drug release from matrix tablets – *in vitro*

Dissolution conditions: phosphate buffer pH 6.8, SDS 0.2% w/V

62
62

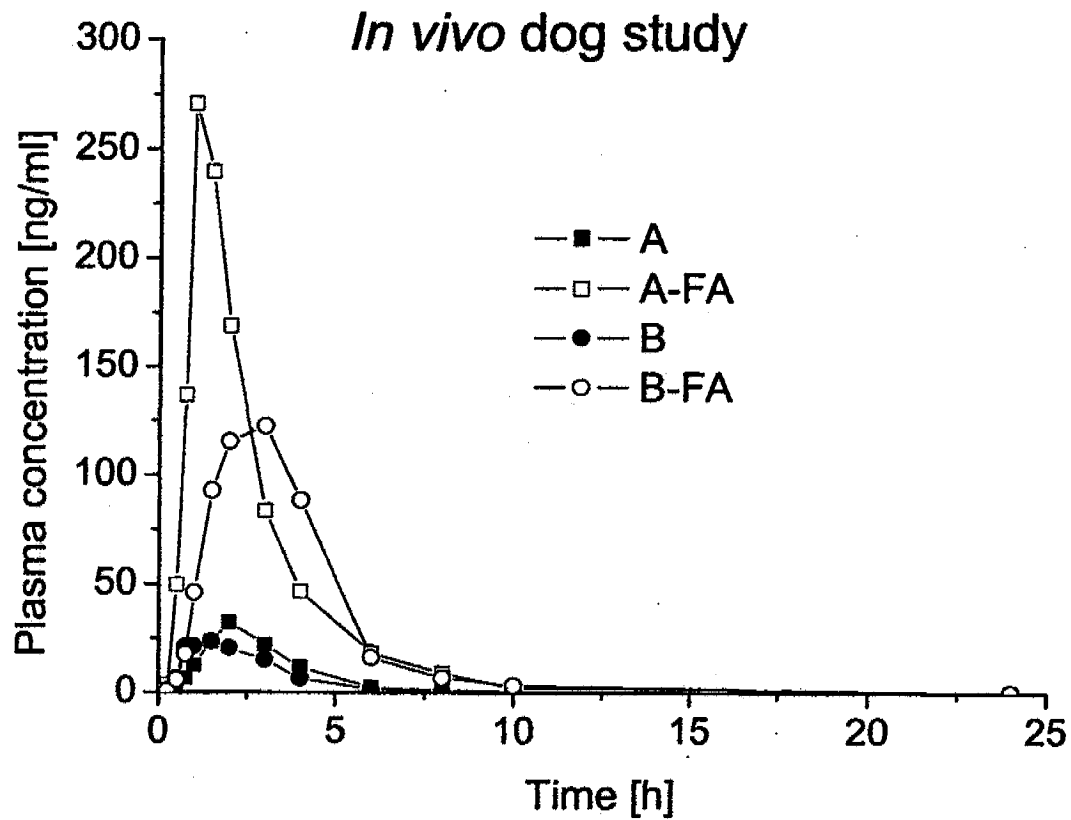
Fig 2/4

Effect of pH modifiers on drug release from matrix minitables – *in vitro*

Dissolution conditions: phosphate buffer pH 6.8, SDS 0.2% w/V

63
67

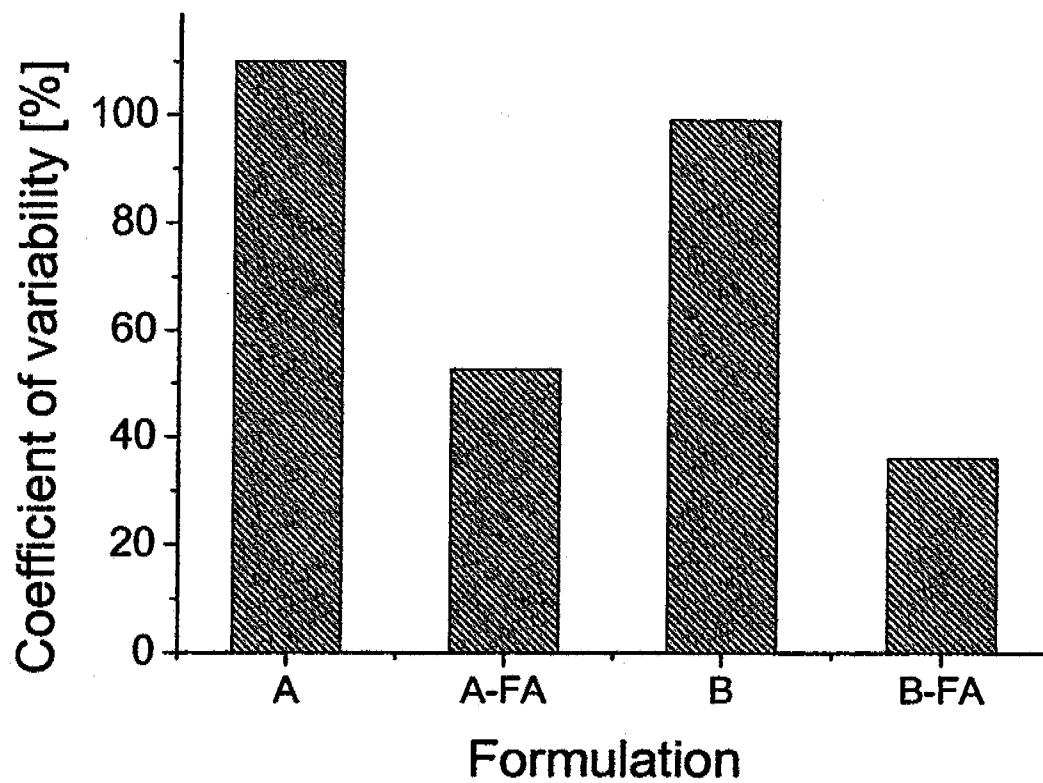
Fig 3/4

Effect of incorporated pH modifiers on drug release – *in vivo*

64
64

Fig 4/4

Reduction of variability in $AUC_{(0-24h)}$ by incorporation of fumaric acid



(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(LOGOTIPO)

(CÓDIGO DE BARRAS)

(43) Fecha de Publicación Internacional
1 de marzo de 2007 (1.03.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2007/022944 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:

A61K 9/48 (2006.01), A61K 31/502 (2006.01), A61K 9/16 (2006.01), A61K 9/20 (2006.01), A61K 9/28 (2006.01), A61K 9/50 (2006.01), A61P 35/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2006/008216

(22) Fecha de Presentación Internacional:

21 de agosto de 2006 (21.08.2006)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

0517205.1 22 de agosto de 2005 (22.08.2005) GB

(71) Solicitantes (Para todos los países designados excepto AT, US):
NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH)(71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GmbH
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT)

(72) Inventores; y

(72) Solicitantes/Inventores (solo para US): BECKER, Dieter [DE/DE];
Erwinstrasse 21, 79102 Freiburg (DE). LOGGIA, Nicoletta [IT/CH];
Schorenweg 32, CH-4058 Basel (CH). LÜCKEL, Barbara [DE/DE];
Dinkelbergstrasse 6, 79540 Lörrach (DE). KRAMER, Andrea [DE/DE];
Vogesenstrasse 11, 79276 Reute (DE). SIEPE, Stefanie [DE/DE];
Hohenzollernstrasse 5, 79106 Freiburg (DE). RIES, Angelika [DE/CH];
Blauenweg 10, CH-4224 Nenzlingen (CH).(74) Agente: GRAFF, Alan; Novartis AG, Corporate Intellectual
Property, CH-4002 Basel (CH).(81) Países Designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) Países Designados (a menos que se indique lo contrario, para cada tipo de
protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo la Regla 4.17:

-En cuanto al derecho del Solicitante para aplicar y otorgar una patente (Regla
4.17 (ii)).

Publicada

--- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones consultar "Notas Guía
sobre Códigos y Abreviaciones" que aparecen al principio de cada
emisión regular de la Gaceta del PCT.(54) Título: COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE 1-(4-CLORO-ANILINO)-4-(4-PIRIDIL-METIL)-
FTALAZINA Y UN MODIFICADOR DEL PH(57) Resumen: La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fármaco dependiente del pH de 1-(4-cloro-
anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina y un modificador del pH.

66
66

**COMPOSICION FARMACEUTICA SOLIDA QUE COMPRENDE 1-(4-
CLORO-ANILINO)-4-(4-PIRIDIL-METIL)-FTALAZINA Y UN
MODIFICADOR DEL PH**

5 **Descripción de la Invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden un compuesto de fármaco con una solubilidad que depende del pH, más particularmente a composiciones farmacéuticas que comprenden 1-(4-cloro-anilino)-4-
10 (4-piridil-metil)-ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de preferencia la sal de succinato (referida posteriormente en la presente como el "Agente").

El Agente (fármaco) es bien conocido de la literatura; su estructura y preparación se describen, por ejemplo, en la Publicación
15 Internacional Número WO 98/35958 ó en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,258,812, las cuales se incorporan a la presente solicitud como referencia. El Agente de succinato de 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina también se conoce como "PTK" o "PTK787" o "PTK/ZK" o "PTK787/ZK222584".

20 El Agente es un potente inhibidor de quinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular oralmente activo, el cual inhibe la transducción de señal del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) mediante su enlace directamente con los sitios de enlace de ATP de los receptores del
25 factor de crecimiento endotelial vascular. El Agente reduce la

microvasculatura e inhibe el crecimiento de tumores primarios y metástasis, y es útil para el tratamiento de enfermedades asociadas con una angiogénesis mal regulada, en especial enfermedades neoplásicas (tumores sólidos), tales como cáncer de mama, cáncer del colon, cáncer de pulmón, en especial cáncer pulmonar de células pequeñas, y cáncer de la próstata.

El Agente es un compuesto de fármaco débilmente básico que exhibe una solubilidad significativa que depende del pH a lo largo del tracto gastrointestinal. El Agente es bien soluble a un pH bajo (pH de 1; 80 gramos/litro), por ejemplo, en el medio ambiente ácido del estómago en ayunas, pero es significativamente menos soluble a un pH fisiológico más alto (pH de 7; 7.1×10^{-4} gramos/litro), por ejemplo en el sitio de absorción del intestino delgado. Como resultado, el Agente es susceptible a precipitarse de la solución a medida que pasa desde el medio ambiente ácido del estómago hasta el medio ambiente de pH más alto del tracto gastrointestinal superior, tal como el intestino delgado. Sin embargo, debido a que la permeabilidad del Agente es buena en el intestino delgado, la disolución es el paso limitante de la velocidad para la absorción en esta parte del tracto gastrointestinal. El pH del tracto gastrointestinal también puede variar como un resultado, por ejemplo, de si un paciente está alimentado o en un estado en ayunas, del uso de ciertos medicamentos, o de ciertas condiciones médicas. Por consiguiente, la administración oral de este fármaco puede dar como resultado una alta variabilidad inter- e intra-sujetos.

68
68

Se han discutido diferentes conceptos para mejorar la liberación del fármaco de las composiciones farmacéuticas que contienen un fármaco con una solubilidad dependiente del pH; sin embargo, existe una necesidad de una composición farmacéutica que comprenda al Agente, que dé como resultado una variabilidad reducida inter- e intra-sujetos, y una mayor biodisponibilidad.

De una manera sorprendente, los presentes inventores han identificado mejores composiciones farmacéuticas que comprenden al Agente y un modificador del pH. El cambio del pH micro-ambiental hasta condiciones más ácidas dentro de la composición farmacéutica da como resultado una mejora de la solubilidad del fármaco y de la disolución del fármaco en condiciones de pH en donde el Agente exhibe una solubilidad reducida. En adición, se puede reducir la variabilidad inter- e intra-sujetos. El grado y duración de modificación del pH depende de las propiedades fisicoquímicas del modificador del pH incorporado, y del polímero utilizado.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) el Agente;
- (ii) un modificador del pH.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

- (i) el Agente;
- (ii) un modificador del pH;
- (iii) un polímero.

69
19

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso del Agente y excipientes (composición farmacéutica) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con trastornos asociados con una angiogénesis mal regulada.

5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para administrar oralmente el Agente, por ejemplo para el tratamiento de trastornos asociados con una angiogénesis mal regulada, comprendiendo este método administrar oralmente a un paciente que necesite terapia con el Agente, una composición
10 farmacéutica de acuerdo con la presente invención, de preferencia administrada una vez al día.

Estas y otras características, ventajas, y objetos de la presente invención serán adicionalmente entendidos y apreciados por los expertos en la materia haciendo referencia a la siguiente memoria
15 descriptiva, a las reivindicaciones, y a los dibujos adjuntos.

Breve Descripción de los Dibujos

Los dibujos acompañantes, los cuales se incorporan en, y constituyen una parte de, la memoria descriptiva, ilustran las modalidades de ejemplo de la presente invención.

20 La Figura 1 muestra el impacto del ácido fumárico sobre la liberación del fármaco a partir de tabletas de matriz - *in vitro*, utilizando las formulaciones de acuerdo con los Ejemplos 3, 4, y 5.

La Figura 2 muestra el impacto del ácido fumárico sobre la liberación del fármaco a partir de minitables de matriz - *in vitro*,
25 utilizando las formulaciones de acuerdo con los Ejemplos 3 y 5.

40
70

La Figura 3 muestra el impacto del ácido fumárico sobre la liberación del fármaco - *in vivo*

A = tableta de matriz sin ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 5;

5 A-FA = tableta de matriz con ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 3;

B = minitables de matriz sin ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 5;

10 B-FA = minitables de matriz con ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 3.

La Figura 4 muestra la reducción de la variabilidad en la $AUC_{(0-24h)}$, mediante la incorporación de ácido fumárico

A = tableta de matriz sin ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 5;

15 A-FA = tableta de matriz con ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 3;

B = minitables de matriz sin ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 5;

20 B-FA = minitables de matriz con ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 3.

Descripción Detallada de la Invención

Como se utiliza en la presente, el término "modificador del pH" se refiere a un material químico orgánico o inorgánico que es capaz de liberar iones de hidrógeno (ácido) como, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, o un polímero ácido, por ejemplo Carbómeros,

25

41
71

o un ácido latente, y es farmacéuticamente aceptable. Los ácidos latentes son los compuestos que se hidrolizan hasta un ácido libre en la presencia de agua, por ejemplo glucono- δ -lactona.

5 En particular, el modificador del pH puede contener un grupo ácido que tenga una pKa de 1 a 7, de preferencia de 2 a 6.5, o más preferiblemente de 2.5 a 5.5. Cuando se mencionen los valores pKa en la presente, en general se toman como aquéllos determinados a una temperatura de 25°C en agua.

10 Para utilizarse en una composición farmacéutica de liberación sostenida, se prefiere un modificador del pH con una solubilidad en agua relativamente pobre, por ejemplo que tenga una solubilidad menor al 5 por ciento (gramos/100 mililitros de agua), dependiendo de la duración pretendida de acción, que típicamente es de 1 a 24 horas, de preferencia de 3 a 16 horas.

15 El uso de ácidos sólidos o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como modificadores del pH, es particularmente conveniente para la fabricación de las composiciones de acuerdo con la invención, cuyas composiciones están en la forma de una dosificación sólida.

20 En una modalidad preferida de la invención, el modificador del pH es un ácido orgánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ácidos orgánicos adecuados contienen uno o más grupos ácidos, en particular compuestos que contengan grupos ácidos seleccionados a partir de los grupos de ácido carboxílico y sulfónico,
25 particularmente aquéllos que sean sólidos a temperatura ambiente, y

72
72

que tengan dos o más grupos ácidos. En adición, puede haber presentes grupos funcionales que amplifiquen o disminuyan la acidez del grupo funcional ácido en la molécula, como grupos hidroxilo o grupos amino.

- 5 Los ácidos orgánicos solubles en agua particulares incluyen un ácido orgánico soluble en agua o pobremente soluble en agua seleccionado a partir de un ácido carboxílico mono-, di-, ó poli-básico, y un ácido mono-, di-, ó tri-sulfónico, de preferencia aquéllos
- 10 que sean sólidos a temperatura ambiente. Los ácidos carboxílicos solubles en agua sólidos particulares incluyen, por ejemplo, los ácidos mono- ó poli-carboxílicos alifáticos, tales como aquéllos que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, en particular de 2 a 6 átomos de carbono, más particularmente los ácidos di- ó tri-
- 15 carboxílicos que contienen de 4 a 6, y en especial 4 átomos de carbono, cualquiera de cuyos ácidos puede estar saturado o insaturado, o puede tener cadenas de átomos de carbono ramificadas o no ramificadas. Los ejemplos de los ácidos mono-
- 20 carboxílicos alifáticos solubles en agua sólidos adecuados incluyen ácido sórbico (ácido 2,4-hexandienoico). Los ejemplos de los ácidos di-carboxílicos alifáticos solubles en agua sólidos adecuados incluyen ácido adípico, malónico, succínico, glutárico, maleico, o fumárico. El ácido carboxílico alifático puede estar opcionalmente
- 25 sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, ó 3), los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados, por ejemplo, a partir de carboxilo, amino, o hidroxilo. Los ácidos carboxílicos alifáticos

73
23

solubles en agua sólidos sustituidos adecuados incluyen, por ejemplo, los ácidos mono-carboxílicos alifáticos sustituidos por hidroxilo, tales como ácido glucónico, las formas sólidas del ácido láctico, ácido glicólico, o ácido ascórbico; los ácidos di-carboxílicos alifáticos sustituidos por hidroxilo, tales como ácido málico, tartárico, tartrónico (hidroximalónico), o mícico (galactárico); los ácidos tri-carboxílicos alifáticos 2-sustituidos por hidroxilo, por ejemplo ácido cítrico; o los aminoácidos que llevan una cadena lateral ácida, tal como ácido glutámico o ácido aspártico.

Los ácidos carboxílicos aromáticos adecuados incluyen los ácidos aril-carboxílicos solubles en agua que contienen hasta 20 átomos de carbono. Los ácidos aril-carboxílicos adecuados comprenden un grupo arilo, por ejemplo un grupo fenilo o naftilo, que lleva uno o más grupos carboxilo (por ejemplo, 1, 2, ó 3 grupos carboxilo). El grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos (por ejemplo 1, 2, ó 3), los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de hidroxilo, alcóxilo (de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo metóxilo), y sulfonilo. Los ejemplos adecuados de los ácidos aril-carboxílicos incluyen, por ejemplo, ácido benzoico, ftálico, isoftálico, tereftálico, o trimelítico (1,2,4-bencen-tricarboxílico).

En otra modalidad de la invención, el modificador del pH es un ácido orgánico polimérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La estructura base del polímero podría ser lineal o ramificada, o una mezcla de las mismas. La estructura base o las

97
74

ramificaciones del polímero en adición podrían estar reticuladas mediante un enlazador adecuado. Los ácidos poliméricos adecuados contienen una estructura base lineal con grupos ácidos, o una estructura base ramificada con grupos ácidos o mezclas de los mismos. Los ácidos poliméricos adecuados son, por ejemplo, los polímeros de alto peso molecular sintéticos de ácido acrílico que están reticulados (por ejemplo, Carbopol 71G), o el polímero de ácido metacrílico reticulado, por ejemplo, con divinil-benceno (por ejemplo, Amberlite IRP-64). Un ácido polimérico adecuado adicional es el ácido algínico.

De preferencia, el modificador del pH se selecciona a partir de un ácido orgánico, un polímero ácido, y un ácido latente.

Todavía se prefiere más el modificador del pH que se selecciona a partir de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico, anhídrido de ácido succínico, ácido adípico, y ácido maleico, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo mezclas de dos o más ácidos y/o sales.

Se prefiere más el ácido fumárico como el modificador del pH.

También se prefiere más el ácido succínico, o el anhídrido de ácido succínico, como el modificador del pH.

Se prefiere en especial el ácido fumárico. El ácido fumárico tiene una pKa de aproximadamente 3, más particularmente de 3.03, a 25°C.

En adición, los grupos funcionales localizados sobre la estructura base del polímero o en las ramificaciones que amplifiquen

25
26

o disminuyan la acidez del grupo funcional ácido, pueden estar presentes como grupos hidroxilo o como grupos amino.

En una modalidad preferida de la presente invención, la proporción en peso/peso del modificador del pH al compuesto de fármaco ácido en la composición farmacéutica es de 0.005:1 o mayor, de preferencia entre 0.01:1 y 10:1, más preferiblemente entre 0.025:1 y 2:1, y todavía de una manera muy preferida de entre 0.5:1 y 2:1, y muy preferiblemente de aproximadamente 1:1.

Como se utiliza en la presente, el término "polímero" se refiere a un polímero seleccionado a partir del grupo que consiste en derivados de celulosa [por ejemplo, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetil-celulosa K100LV, K 4 M, hidroxipropilmetil-celulosa K 15 M), hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, etil-celulosa (por ejemplo, etil-celulosa 100), acetato de celulosa (por ejemplo, acetato de celulosa CA-398-10 NF), ftalato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, butirato de celulosa, nitrato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetil-celulosa]; derivados de acrílo [por ejemplo, poliacrilatos, poliacrilatos reticulados], copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de vinilo (por ejemplo, polivinilpirrolidonas, poli-acetatos de vinilo, poli-ftalatos de acetato de vinilo), y sus mezclas, como se comercian bajo el nombre comercial Kollidon SR®, polietilenglicoles, polianhídridos, polisacáridos (por ejemplo, xantanos, goma de xantano),

46
76

galactomanano, pectina, y alginatos. El polímero también puede servir en adición a la función de un modificador del pH.

Un polímero preferido es hidroxipropilmetilcelulosa.

En ciertas modalidades de ejemplo de la presente invención, la
5 composición farmacéutica puede comprender excipientes adicionales
que se encuentran comúnmente en las composiciones farmacéuticas,
y los ejemplos de estos excipientes incluyen, pero no se limitan a,
rellenos, deslizantes, lubricantes, aglutinantes, antioxidantes,
agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes,
10 conservadores, saborizantes, edulcorantes, y otros componentes
descritos en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe y
colaboradores, Editores, 4ª Edición, Pharmaceutical Press (2003), el
cual se incorpora a la presente como referencia.

Los excipientes adicionales, con la excepción de rellenos y/o
15 aglutinantes, pueden comprender de aproximadamente el 0.05 al 11
por ciento en peso de la composición farmacéutica total, por ejemplo
de aproximadamente el 0.5 a aproximadamente el 3.5 por ciento en
peso de la composición total. Los antioxidantes, agentes
antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizantes, o
20 conservadores, típicamente proporcionan hasta aproximadamente del
0.05 al 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica total.
Los agentes edulcorantes o saborizantes típicamente proporcionan
hasta aproximadamente el 2.5 por ciento o el 5 por ciento en peso de
la composición farmacéutica total. Los lubricantes típicamente
25 proporcionan hasta del 0.5 por ciento al 3 por ciento, de preferencia

47
77

aproximadamente el 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica total.

Los ejemplos de un "lubricante", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, talco, aceite de ricino hidrogenado, behaptato de glicerilo, monoestearato de glicerol, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno, lauril-sulfato de sodio, lauril-sulfato de magnesio, oleato de sodio, estearil-fumarato de sodio, DL-leucina, sílice coloidal, y otros conocidos en este campo.

Los ejemplos de un "relleno", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, lactosa (que puede estar en una forma anhidra o hidratada), azúcar, almidones (por ejemplo, de maíz, de trigo, o de papa), almidones modificados (por ejemplo, hidrolizados de almidón o almidón pregelatinizado), manitol, sorbitol, trehalosa, maltosa, anhidrato de glucosa; sales inorgánicas (por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de calcio dibásico, fosfato tribásico, sulfato de calcio), celulosa microcristalina, derivados de celulosa.

Los ejemplos de un "deslizante", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, Aerosil 200, o talco.

Los ejemplos de un "aglutinante", como se utiliza en la presente, incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa con una viscosidad aparente baja, por ejemplo menor de 100 cps, medida a 20°C para una solución acuosa al 2 por ciento en peso, por ejemplo menor de

48
78

50 cps, de preferencia menor de 20 cps, por ejemplo HPMC 3 cps, como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre Pharmacoat® 603 de la compañía Shin-Etsu; otros aglutinantes adecuados para una composición de la presente son polivinil-
5 pirrolidona (PVP), por ejemplo PVP K30 ó PVP K12, como se conoce y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Povidone® de la compañía BASF.

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus derivados, tocoferol y sus derivados, butil-
10 hidroxí-anisol, y butil-hidroxí-tolueno. Es particularmente la vitamina E como α -tocoferol.

Las formas de dosificación de esta invención se pueden implementar ampliamente. Para los propósitos de la discusión, sin limitación, las muchas modalidades de la presente se pueden
15 agrupar en tres clases de acuerdo con el diseño y el principio de operación.

1. La primera clase de formas de dosificación descritas más adelante incluye, pero no se limita a, tabletas de matriz monolíticas dispersables o disolubles de hinchamiento hidrofílico y erosión, de
20 liberación modificada, o tabletas de matriz recubiertas por compresión que contengan todo o cantidades parciales del ácido en la tableta del núcleo, o sistemas de matriz de múltiples partículas, tales como minitabledas, gránulos, o perlas.

2. La segunda clase de formas de dosificación consiste en
25 sistemas de múltiples partículas de liberación modificada

79

recubiertos, en donde la liberación del fármaco se modula en general mediante una membrana, tales como minitables recubiertas, polvos, gránulos, o perlas, incluyendo las que utilizan cristales del ácido como núcleos iniciadores. Comparándose con los sistemas monolíticos, los multiparticulados exhiben la ventaja de que el vaciado gástrico promedio es más rápido y menos dependiente del estado nutricional, debido a que son suficientemente pequeños para evacuarse a través del píloro. Los multiparticulados pueden tener numerosas aplicaciones de formulación. Por ejemplo, se pueden rellenar en una cubierta de cápsula o como una bolsita, o se pueden comprimir en una tableta. Cuando la composición está en la forma de una tableta, de preferencia es una tableta que se puede desintegrar o disolver en la boca, en el estómago, o en el intestino delgado, para dar multipartículas recubiertas de liberación modificada.

3. La tercera clase de formas de dosificación consiste en mezclas de dos o más multiparticulados, por ejemplo de liberación inmediata (IR) y de liberación modificada (MR), o multiparticulados que tienen dos o más perfiles de liberación modificada diferentes, que se pueden rellenar en una cubierta de cápsula o en una bolsa o que se pueden comprimir en una tableta. La liberación global del fármaco a partir de este sistema sobre la administración de la forma de dosificación, se caracterizará entonces por la proporción de las diferentes unidades de liberación individuales y su perfil de liberación de fármaco específico.

4. La cuarta clase de formas de dosificación consiste en

80

tabletas en bicapa que consisten en una capa de liberación inmediata y una capa de liberación modificada, o en dos capas de liberación modificada de diferentes perfiles de liberación. En una modalidad adicional, también están comprendidas las tabletas de tricapa hechas de dos capas externas de liberación modificada y una capa interna del ácido puro, o del ácido puro y relleno.

En una modalidad adicional de la presente invención, una o más de las formas de dosificación unitaria de liberación específica individuales dadas a conocer en esta invención, se recubren adicionalmente con un polímero entérico que impida la disolución del fármaco desde la forma de dosificación sólida antes de llegar al intestino delgado.

En una modalidad adicional de la presente invención, se aplica un sub-recubrimiento que separe el recubrimiento entérico de la matriz que comprenda al modificador del pH.

El recubrimiento entérico (porcentaje del peso final) contiene, por ejemplo:

- Del 2 al 40 por ciento de polímeros para recubrimiento entérico (por ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (es decir, HP 50, HP 55 de Shin Etsu), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (es decir, Aqoat tipos H, M, L de Shin Etsu), copolímero de ácido metilacrílico - ácido etilacrílico (copolímero de ácido metacrílico, USP) (es decir, Eudragit L, S, L100-55, L30D de Röhm Pharma, Acryl-Eze de Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP de BASF), ftalato de acetato de celulosa (es decir, Aquacoat CPD de

81

FMC Biopolymer, o Polymer de Eastman Kodak), poli-ftalato de acetato de vinilo (Sureteric, Colorcon).

• Del 0 al 15 por ciento de polímeros para el sub-recubrimiento (recubrimiento de aislamiento entre el núcleo de la
5 tableta y el recubrimiento entérico): hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603 ó 606), etilcelulosa (es decir, Aquacoat ECD, FMC Biopolymer, Surelease, Colorcon), y/o mezclas de los mismos, con una proporción de etilcelulosa:hidroxipropilmetilcelulosa = 1:1 y hasta 1:10), poli-alcohol vinílico (Opadry II HP, tipo 85F, Colorcon).

10 • Del 0 al 10 por ciento de plastificantes (triacetina, citrato de trietilo, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, citrato de acetil-trietilo, etc.).

• Del 0 al 15 por ciento de agentes anti-adhesivos (Aerosil 200, Siloide 244 FP, talco, monoestearato de glicerol, etc.).

15 • Solventes orgánicos o mezclas de los mismos con o sin partes de agua (etanol, acetona, isopropanol), o la cantidad suficiente de agua para disolver o dispersar los polímeros del recubrimiento y los excipientes para la solución del recubrimiento.

• Del 0 al 0.5 por ciento de hidróxido de sodio para la
20 redispersión de los polímeros para las suspensiones acuosas del recubrimiento entérico (es decir, Eudragit L100-55).

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para
limitar el alcance de la invención descrita en la presente. Los
ejemplos pretenden solamente sugerir un método para practicar la
25 presente invención. Las cantidades de ingredientes, representadas

por porcentaje en peso de la composición farmacéutica, utilizadas en cada ejemplo, se estipulan en las tablas respectivas localizadas después de las descripciones respectivas.

EJEMPLOS

5 **1. Tabletas de matriz monolítica dispersables o solubles de erosión, de hinchamiento hidrofílico, de liberación modificada, o sistemas de múltiples partículas tales como minitables, perlas, o gránulos**

1.1 **Ingredientes de la formulación e intervalos.**

- 10 • del 1 al 80 por ciento del Agente,
- del 1 al 60 por ciento del modificador del pH (por ejemplo, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido maleico),
- 15 • del 10 al 60 por ciento de polímeros solubles en agua e insolubles en agua (por ejemplo, Methocel K100M, Methocel K4M, Methocel K100LV ó mezclas de los mismos; Kollidon SR),
- del 0 al 2 por ciento de Aerosil 200,
- del 0 al 2 por ciento de estearato de magnesio,
- 20 • opcionalmente excipientes de formación de tabletas adicionales, por ejemplo rellenos (del 3 al 65 por ciento, de preferencia del 4 al 55 por ciento), tales como lactosa, y aglutinantes (del 0.5 al 5 por ciento, de preferencia del 2 al 3 por ciento), tales como HPMC 3 cps.

25 **1.2 Preparación de gránulos para tabletas, incluyendo minitables y tabletas recubiertas por compresión.**

El ingrediente activo, el modificador del pH, el polímero, y cualesquiera excipientes de formación de tabletas adicionales, se mezclan y se granulan en húmedo con agua o solventes orgánicos. Los gránulos secos, por ejemplo,

- 5 1) se tamizan a través de un tamiz de 800 micras, y se rellenan en una cápsula o bolsita,
- 2) se tamizan a través de un tamiz de 800 micras, y se comprimen en tabletas de matriz monolítica, incluyendo tabletas recubiertas por compresión, o
- 10 3) se tamizan a través de un tamiz de 400 micras, y se comprimen en minitabledas.

Para propósitos de compresión, se agrega una fase externa consistente en Aerosil y estearato de magnesio, y se mezclan completamente. La mezcla se comprime en tabletas de matriz
15 monolítica, por ejemplo, de un diámetro de 5 a 12 milímetros, o en minitabledas de un diámetro, por ejemplo, de 1.7 a 2 milímetros.

1.3 Preparación de perlas.

En una modalidad adicional, el polímero, el modificador del pH, y cualquier adyuvante (de preferencia celulosa, derivados de
20 celulosa, y lactosa), se procesan en perlas por medio de extrusión y la subsecuente esferonización.

Otro aspecto de la invención es un proceso para la producción de perlas por medio de granulación directa. En este caso, las sustancias de partida se mezclan y se procesan en perlas por medio
25 de una solución aglutinante (granulación húmeda), o con aditivos

24/04

fundidos (por ejemplo, grasas).

Otro objeto de la invención es un proceso para la producción de perlas por medio de secado por pulverización o solidificación por pulverización.

- 5 Otro objeto de la invención es un proceso para la producción de perlas por medio de granulación en rotor.

1.4 Composición de tabletas de matriz y minitabledas de matriz (ya sea con o sin recubrimiento entérico), incluyendo la capa externa de las tabletas recubiertas por compresión.

- 10 Se prepararon tabletas con un peso de 250 ± 5 miligramos ($\emptyset 10$ minutos). Se rellenaron 250 miligramos ± 5 miligramos de las minitabledas preparadas (de 1 a 2 milímetros) en cápsulas:

Ejemplo 1		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	10.00	25.00
Ácido fumárico	20.00	50.00
Lactosa molida	34.80	87.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

85/89

Ejemplo 2		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	10.00	25.00
Ácido fumárico	0.00	0.00
Lactosa molida	54.80	137.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

Ejemplo 3		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	20.00	50.00
Ácido fumárico	20.00	50.00
Lactosa molida	24.80	62.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

Ejemplo 4		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	20.00	50.00
Ácido fumárico	40.00	100.00
Lactosa molida	4.80	12.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

Ejemplo 5		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	20.00	50.00
Ácido fumárico	0.00	0.00
Lactosa molida	44.80	112.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.00	2.50
Aerosil	1.53	3.83
	100.00	250.00

2787

Ejemplo 6		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K4M	30.00	75.00
PTK787	10.00	25.00
Ácido fumárico	20.00	50.00
Lactosa molida	34.00	85.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

Ejemplo 7		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K4M	30.00	75.00
PTK787	10.00	25.00
Ácido fumárico	0.00	0.00
Lactosa molida	54.00	135.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

Ejemplo 8		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
Lactosa molida	34.00	85.00
PTK787	30.00	75.00
Ácido fumárico	0.00	0.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

Ejemplo 9		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
PTK787	30.00	75.00
Ácido fumárico	15.00	37.50
Lactosa molida	19.00	47.50
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

89 89

Ejemplo 10		
	[%]	mg/tableta/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
Lactosa molida	4.00	10.00
PTK787	30.00	75.00
Ácido fumárico	30.00	75.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68
Estearato de Mg	1.33	3.33
Aerosil	2.00	5.00
	100.00	250.00

Composición de gránulos.

Ejemplo 11		
	[%]	mg/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
Lactosa molida	27.33	68.33
Ácido fumárico	20.00	50.00
PTK787	20.00	50.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68

Composición de perlas.

Ejemplo 12		
	[%]	mg/cápsula
Methocel K100LV	30.00	75.00
Avicel PH101	27.33	68.33
Ácido fumárico	20.00	50.00
PTK787	20.00	50.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68

Tabletas recubiertas por compresión que comprenden al ácido completamente en el núcleo interno de la tableta, o parcialmente en el núcleo y parcialmente en la capa externa.

Para la preparación del núcleo interno de la tableta que comprende al ácido, se hicieron tabletas a partir del ácido puro mezclado con un lubricante, por ejemplo a partir de ácido succínico puro, alimentado manualmente en el dado de una máquina formadora de tabletas de una sola perforadora (EK0, Korsch, Alemania). En otra modalidad, el núcleo interno de la tableta se comprimió a partir de gránulos hechos de ácido y un relleno, soluble en agua o insoluble en agua, de preferencia insoluble en agua, mezclado con un lubricante. Los gránulos de matriz para la capa externa se prepararon de acuerdo con el método descrito anteriormente (1.2 y 1.4), pero también pudieron comprender solamente fármaco y polímero sin ácido alguno.

97 91

Para la tableta recubierta por compresión, el núcleo de la tableta se colocó en el centro de la capa externa (por ejemplo, los gránulos de la capa externa se rellenaron en el dado para hacer un lecho de polvo, sobre el centro del cual se colocó el núcleo de la tableta antes de cubrirse con gránulos adicionales de la capa externa), y se aplicó una fuerza de compresión.

Composición de una tableta recubierta por compresión hecha de gránulos de matriz que comprenden ácido succínico como la capa externa, y un núcleo que comprende ácido succínico.

10 Ejemplo 13

		Peso	%	%
Capa externa	PTK787 (125 mg)	167.5 mg	31.3	21.3
	Methocel K100LV	250.0 mg	46.7	31.8
	Monohidrato de lactosa	20.0 mg	3.7	2.5
	Ácido succínico	85 mg	15.9	10.8
	Estearato de magnesio	7.5 mg	1.4	1.0
	Aerosil	5.0 mg	0.9	0.6
		535.0 mg	100.0	
Núcleo interno	Ácido succínico	250.0 mg		31.8
Total		785.0 mg		100.0

92 92

1.5 Preparación del recubrimiento entérico y del sub-recubrimiento.

El recubrimiento de aislamiento se aplica a partir de una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (del 4 al 8 por ciento), plastificante (del 0 al 3 por ciento), y agentes antiadherentes (del 0 al 3 por ciento). Se podría agregar Aquacoat ECD ó Surelease (dispersión acuosa de etilcelulosa) en el intervalo de 1:10 y hasta 1:1 (etilcelulosa: hidroxipropilmetilcelulosa), para mejorar el efecto de aislamiento del sub-recubrimiento. Basándose en el tamaño de la tableta, la cantidad total del sub-recubrimiento aplicada es del 2 al 15 por ciento (más preferido: tabletas grandes del 4 al 10 por ciento, minitabledas/gránulos: del 8 al 15 por ciento). Se puede emplear poliálcohol vínico (Opadry II HP) en el intervalo del 2 al 10 por ciento del peso del 2 al 10 por ciento del peso del núcleo, para un sub-recubrimiento efectivo.

Adicionalmente, se podría aplicar un sub-recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa a partir de una suspensión orgánica en etanol/acetona, 1:1 (de aproximadamente el 6 al 10 por ciento de polímero por solvente), sin aditivos adicionales.

En el caso de una solución de recubrimiento entérico orgánica, después de disolver el polímero de recubrimiento entérico y el plastificante en solventes orgánicos, se dispersan los agentes antiadherentes. Con respecto al recubrimiento a partir de dispersiones acuosas, el plastificante se disuelve o se dispersa finamente en agua, el agente antiadherente se dispersa, y finalmente se agregan

93

la suspensión reconstituida (es decir, Aqoat ó Eudragit L 100-55) o la dispersión polimérica acuosa comercialmente disponible (Eudragit L 30D, Acryl-Aze, Kollicoat MAE 30 D).

El recubrimiento se aplica utilizando un recubridor de bandeja o un recubridor de lecho fluidizado con o sin el principio Wurster, hasta una capa de recubrimiento de entre el 2 y el 45 por ciento (más preferiblemente de aproximadamente el 10 al 25 por ciento para las tabletas grandes, y del 20 al 40 por ciento para las tabletas pequeñas/minitables), a una temperatura del producto de entre 28°C y 50°C. Capa de sub-recubrimiento: del 2 al 15 por ciento (más preferiblemente: tabletas grandes: del 4 al 10 por ciento, minitables/gránulos: del 8 al 15 por ciento)/capa de recubrimiento entérico: del 5 al 40 por ciento (más preferiblemente: tabletas grandes: del 8 al 20 por ciento, minitables/gránulos: del 15 al 30 por ciento). La capa depende del tamaño de la tableta para garantizar una resistencia entérica durante 1 a 3 horas en el jugo gástrico artificial, o en una solución de HCl 0.1N (acc a Ph Eur ó USP). Adicionalmente, se debe reducir al mínimo el hinchamiento del núcleo de la tableta durante la prueba de resistencia gástrica.

Ejemplo, Recubrimiento A	Partes	%	mg/núcleo de 250 mg	mg/núcleo de 8 mg
<u>Sub-recubrimiento</u>				
HPMC 3 cps	5	25	12.5	0.8

94 94

	Citrato de trietilo	0.5	2.5	1.25	0.08
	Talco	0.5	2.5	1.25	0.08
	Agua c.s.				
5	<u>Recubrimiento entérico</u>				
	Eudragit L 30 D (seco)	10	50	25	1.6
	PEG 6000	2	10	5	0.32
	Siloide 244 FP	2	10	5	0.32
	Agua c.s.				
10	Total (seco)	20	100	50	3.2

15	Ejemplo, Recubrimiento B	Partes	%	mg/núcleo de 250 mg	mg/núcleo de 8 mg
	<u>Sub-recubrimiento</u>				
	HPMC 3 cps	6	26.67	15.0	0.96
	Aquacoat ECD (seco)	2	8.89	5.0	0.32
20	Citrato de trietilo	0.6	2.67	1.5	0.096
	Monoestearato de glicerol	0.4	1.77	1.0	0.064
	Agua c.s.				
25	<u>Recubrimiento</u>				

95
65

<u>entérico</u>				
HPMC AS (Aqoat) MF	10	44.44	25.0	1.60
Citrato de trietilo	2.5	11.11	6.25	0.40
Talco	1	4.44	2.5	0.16
Agua c.s.				
Total (seco)	22.5	100.0	56.25	3.60

Ejemplo, Recubrimiento C	Partes	%	mg/núcleo de 250 mg	mg/núcleo de 8 mg
<u>Sub-recubrimiento</u>				
HPMC 3 cps	5	32.5	12.5	0.8
Etanol/acetona 1:1: c.s.				
<u>Recubrimiento entérico</u>				
HP 50	8	51.9	20.0	1.28
Triacetina	0.8	5.2	2.0	0.13
Aerosil 200	1.6	10.4	4.0	0.26
Etanol/acetona 1:1: c.s.				
Total (seco)	15.4	100.0	38.5	2.47

94 96

Ejemplo, Recubrimiento D	Partes	%	mg/núcleo de 250 mg	mg/núcleo de 8 mg
<u>Sub-recubrimiento</u>				
Opadry II HP	4	21.46	10	0.64
Agua c.s.				
<u>Recubrimiento entérico</u>				
Eudragit L100-55	10	53.65	25	1.6
Hidróxido de sodio	0.14	0.75	0.35	0.022
Citrato de trietilo	2.5	13.41	6.25	0.4
Siloide 244 FP	2	10.73	5.0	0.32
Agua c.s.				
Total (seco)	18.64	100.0	46.6	2.982

Ejemplo, Recubrimiento E	Partes	%	mg/núcleo de 250 mg	mg/núcleo de 8 mg
<u>Recubrimiento entérico</u>				
HP 50	10	71.43	25	1.6
Sebacato de dietilo	1	7.14	2.5	0.16
Talco	3	21.43	7.5	0.48

9A 94

Etanol/acetona 1:1: c.s.				
Total (seco)	22.5	100.0	56.25	3.60

5

Ejemplo, Recubrimiento F	Partes	%	mg/núcleo de 250 mg	mg/núcleo de 8 mg
<u>Recubrimiento entérico</u>				
Eudragit L 100-55	10	76.92	25	1.6
Citrato de trietilo	1	7.69	2.5	0.16
Siloide 244 FP	2	15.38	5.0	0.32
Isopropanol/agua 97.3: c.s.				
Total (seco)	13	100.0	32.5	2.08

10

15

2. Sistemas de múltiples partículas recubiertas de liberación modificada, tales como minitables, polvos, gránulos, o perlas

20

2.1 Preparación de sistemas de múltiples partículas.

2.1.1 Preparación de gránulos y minitables.

El ingrediente activo, el modificador del pH, y cualesquiera excipientes de formación de tabletas adicionales, se mezclan y se granulan en húmedo con agua y solventes orgánicos. Los gránulos

25

secos, por ejemplo, se tamizan a través de un tamiz de 800 micras para la preparación del gránulo, o se tamizan a través de un tamiz de 400 micras y se comprimen en minitabledas. Para los propósitos de la compresión, se agrega una fase externa consistente en Aerosil y estearato de magnesio, y se mezclan completamente. La mezcla se comprime en minitabledas de un diámetro, por ejemplo, de 1.7 a 2 milímetros. Los gránulos y minitabledas resultantes se recubren finalmente con una de las formulaciones de recubrimiento, utilizando los polímeros descritos en seguida (es decir, recubrimiento por difusión, recubrimiento por difusión con un recubrimiento entérico adicional, recubrimiento por difusión que comprende un polímero entérico).

Composición de minitabledas.

Ejemplo 14	%	mg/tabletas de 250 mg
Lactosa anhidra	24.14	60.35
Ácido fumárico	20.00	50.00
PTK787	20.00	50.00
Avicel PH 102	33.33	83.33
Aerosil 200	1.53	3.83
Estearato-mg	1.00	2.50

94/99

	100.00	250.00
--	--------	--------

Composición de gránulos

5

Ejemplo 15	%	mg/cápsula
Avicel PH102	30.00	75.00
Lactosa molida	27.33	68.33
Ácido fumárico	20.00	50.00
PTK787	20.00	50.00
HPMC 3 cps	2.67	6.68

10

2.1.2 Preparación de perlas:

15

20

25

En una modalidad, se hace una mezcla seca mezclando el fármaco, el modificador del pH, la celulosa microcristalina (es decir, Avicel PH101), y la lactosa, en una mezcladora planetaria. Se agrega agua purificada para dar una masa húmeda que subsecuentemente se extruye utilizando un tamiz de un tamaño adecuado. Los extrudados se redondean en un esferonizador, se secan completamente, y se tamizan para la selección de tamaños adecuada, obteniendo gránulos de liberación inmediata. También se puede emplear cualquier otro proceso de formación de gránulos como se menciona en 1.3. Los gránulos resultantes finalmente se recubren con una de las formulaciones de recubrimiento descritas más adelante (es decir, recubrimiento por difusión, recubrimiento por

100
100

difusión con un recubrimiento entérico adicional, recubrimiento por difusión que comprende un polímero entérico). Entonces los gránulos recubiertos se pueden dosificar en una cápsula o en bolsitas.

Adicionalmente, se pueden utilizar gránulos de liberación inmediata y de liberación modificada como una combinación, incluyéndolos en la misma cápsula o bolsita.

Composición de perlas (las cantidades se dan en %).

	Ejemplo 16			
10	PTK 787	20%	30%	10%
	Ácido fumárico	20%	20%	20%
	Lactosa (calidad estándar)	10%	8%	15%
	Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	50%	42%	55%
15	Agua para la masa húmeda	c.s.*	c.s.*	c.s.*

*Se remueve durante el procesamiento.

2.1.3 Preparación de pelotillas basadas en semillas modelo solubles e insolubles, así como núcleos iniciadores del modificador del pH redondeados, así como partículas de fármaco.

En una modalidad, se preparan soluciones de fármaco disolviendo el fármaco, el modificador del pH, y los componentes restantes de la formulación, como se describe más adelante, en el medio seleccionado con mezcla. Las semillas modelos, es decir, los núcleos sin fármaco, se dosifican en un recubridor de lecho fluido

101
XOT

Wurster, y se fluidizan. Entonces se rocía la solución de fármaco previamente preparada sobre las semillas, hasta que se consume la solución de fármaco, obteniendo perlas de liberación inmediata. Las perlas se secan en las mismas condiciones durante 5 minutos. Las perlas resultantes se dosifican nuevamente en un recubridor de lecho fluido Wurster, y finalmente se recubren con una dispersión acuosa o una solución orgánica de los ingredientes de recubrimiento de la formulación de recubrimiento como se muestra más adelante (recubrimiento por difusión, recubrimiento por difusión con un recubrimiento entérico adicional, recubrimiento por difusión que comprende un polímero entérico), obteniendo las pelletillas de liberación modificada.

Las pelletillas recubiertas se pueden dispersar entonces en una cápsula o en bolsitas.

Adicionalmente, las pelletillas de liberación inmediata y de liberación modificada se pueden utilizar como una combinación incluyéndolas en la misma cápsula o bolsita.

Composición de pelletillas para aplicarse sobre 100 gramos de semillas modelo (la cantidad se da en porcentaje).

Ejemplo 17	[%]	[%]	[%]
PTK787	40	30	20
Ácido fumárico	40	30	40
Pharmacoat 615	18	36	36

PEG 400	2	4	4
---------	---	---	---

Etanol/agua 70/30			
-------------------	--	--	--

5 Ácido fumárico: del 1 al 60 por ciento.

PTK787: del 20 al 70 por ciento.

Pharmacoat: del 10 al 50 por ciento.

2.1.3.2 En una segunda modalidad, se dosifican semillas modelo
en un recubridor de lecho fluido Wurster. Después de la fluidización,
10 se comienza el rociado de la solución de la capa de fármaco de
acuerdo con la formulación A a la solución de fármaco en capa
efectivamente sobre las semillas. El rociado se continúa hasta que
se agota la solución de la capa de fármaco. Entonces se puede
rociar una capa protectora consistente en una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry^{MR} transparente) en agua purificada
15 sobre las semillas. El rociado se continúa hasta que se agota la
solución de hidroxipropilmetilcelulosa. Entonces se rocía una
solución de un ácido orgánico e hidroxipropilmetilcelulosa de
acuerdo con la formulación B sobre las semillas. Las perlas se
20 secan, bajo las mismas condiciones durante 5 minutos, obteniendo
las perlas de liberación inmediata. Adicionalmente, se puede rociar
una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry^{MR}) en agua
purificada sobre las semillas. Las perlas resultantes se dosifican
nuevamente en un recubridor de lecho fluido Wurster, y finalmente se
25 recubren con una dispersión acuosa o con una solución orgánica de

los ingredientes de recubrimiento de la formulación de recubrimiento como se muestra más adelante (recubrimiento por difusión, recubrimiento por difusión con un recubrimiento entérico adicional, recubrimiento por difusión que comprende un polímero entérico), obteniendo las perlas de liberación modificada. Finalmente, se puede rociar una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry^{MR}) en agua purificada sobre las semillas. Las perlas se secan, bajo las mismas condiciones durante 5 minutos, obteniendo las perlas de liberación modificada.

Entonces se pueden dosificar las perlas recubiertas en una cápsula o en bolsitas.

Adicionalmente, las perlas de liberación inmediata y de liberación modificada se pueden utilizar como una combinación incluyéndolas en la misma cápsula o bolsita (compare 3.3).

Composición de perlas para aplicarse sobre 1,000 gramos de semillas modelo (la cantidad se da en porcentaje).

Ejemplo 18				
<u>Formulación a</u> (las cantidades se dan en porcentaje)				
PTK787	80%	60%	40%	
Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E50LV)	18%	36%	54%	
Polietilenglicol (PEG 400)	2%	4%	6%	

b4
150

Etanol/agua (70:30)	c.s.*	c.s.*	c.s.*
---------------------	-------	-------	-------

5

<u>Formulación B</u> (las cantidades se dan en porcentaje)			
Ácido fumárico	80%	60%	40%
Hidroxi-propil-metil-celulosa (Methocel E50LV)	18%	36%	54%
Polietilenglicol (PEG 400)	2%	4%	6%
Etanol/agua (70:30)	c.s.*	c.s.*	c.s.*

10

*Se remueve durante el procesamiento.

15

20

25

2.1.3.3 En una tercera modalidad, se dosifican semillas modelo en un recubridor de lecho fluido Wurster. Después de la fluidización, se comienza el rociado de la solución que comprende el modificador del pH y la hidroxi-propil-metil-celulosa, de acuerdo con la formula B (ver la segunda modalidad), a la solución del fármaco en capa, efectivamente sobre las semillas. El rociado se continúa hasta que se agota la solución de la capa del modificador del pH. Entonces se rocía sobre las semillas una capa protectora que consiste en una solución de hidroxi-propil-metil-celulosa (Opadry^{MR} transparente) en agua purificada. El rociado se continúa hasta que se agota la solución de hidroxi-propil-metil-celulosa. Entonces, se rocían una solución del fármaco de acuerdo con la formulación A (ver la segunda modalidad) sobre las semillas. El rociado se continúa hasta

que se agota la solución de la capa de fármaco. Las perlas se secan, bajo las mismas condiciones durante 5 minutos, obteniendo las perlas de liberación inmediata. Adicionalmente, se puede rociar sobre las semillas una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry^{MR}) en agua purificada. Las perlas resultantes se dosifican nuevamente en un recubridor de lecho fluido Wurster, y finalmente se recubren con una dispersión acuosa o con una solución orgánica de los ingredientes de recubrimiento de la formulación de recubrimiento como se muestra más adelante (recubrimiento por difusión, recubrimiento por difusión con un recubrimiento entérico adicional, recubrimiento por difusión que comprende un polímero entérico), obteniendo las perlas de liberación modificada. Finalmente, se puede rociar sobre las semillas una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry^{MR}) en agua purificada. Las perlas se secan, bajo las mismas condiciones durante 5 minutos, obteniendo las perlas de liberación modificada.

Entonces se pueden dosificar las perlas recubiertas en una cápsula o en bolsitas.

Adicionalmente, las perlas de liberación inmediata y de liberación modificada se pueden utilizar como una combinación incluyéndolas en la misma cápsula o bolsita.

2.1.3.4 En una cuarta modalidad, los núcleos iniciadores redondeados del modificador del pH con un diámetro promedio, por ejemplo, de 0.3 a 1 milímetros, se rocían uniformemente con una solución polimérica alcohólica, por ejemplo comprendiendo polivinil-

pirrolidona, en un recipiente adecuado, y se mezclan con una mezcla del fármaco y el modificador del pH, hasta que las perlas rueden libremente de nuevo. Después de secarse, esta operación se repite hasta que se haya aplicado la cantidad total deseada del fármaco.

5 Sin embargo, también es posible disolver o suspender el fármaco en la solución adhesiva, y aplicar esta solución o suspensión uniformemente sobre la superficie de los núcleos iniciadores.

Los agentes de enlace adecuados incluyen soluciones adhesivas, tales como pasta de almidón, jarabe de azúcar, y solución de gelatina, goma guar, éter de celulosa (por ejemplo, HEC, HPMC),
10 o polivinil-pirrolidona. El ácido en el núcleo iniciador puede ser diferente de los ácidos mezclados con el fármaco. Para los núcleos iniciadores son especialmente adecuados los ácidos que tengan una forma aproximadamente esférica, por ejemplo ácido tartárico, ácido
15 cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido ascórbico.

2.1.3.5 En una quinta modalidad, la invención también se refiere a un proceso mediante el cual se procesan el recubrimiento polimérico, el modificador del pH, y el adyuvante en perlas, mediante la aplicación en capas sobre el fármaco (puesta en capas).

20 2.2 Composiciones de recubrimiento por difusión.

2.2.1 Ingredientes del recubrimiento e intervalos.

- Del 1 al 20 por ciento de polímeros para recubrimiento por difusión, por ejemplo etil-celulosa (Aquacoat ECD,., FMC Biopolymer, Surelease, Colorcon), éster de ácido
25 acrílico/metacrílico/Eudragit RL, Eudragit RS (Röhm).

- Del 0 al 20 por ciento de polímeros solubles en agua como formadores de poros, es decir, hidroxipropilmetilcelulosa 3, 6 cps (Pharmacoat 603, 606, Shin-Etsu), polietilenglicol (PEG 2000 - PEG 8000).
- 5 • Del 0 al 15 por ciento de polímeros para el sub-recubrimiento (recubrimiento de aislamiento entre el núcleo de la tableta y el recubrimiento entérico): hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat 603 ó 606), etilcelulosa (es decir, Aquacoat ECD, FMC Biopolymer, Surelease, Colorcon), y/o mezclas de los
10 mismos, con una proporción de la etilcelulosa: hidroxipropilmetilcelulosa = 1:1 y hasta 1:10), polivinilalcohol vinílico (Opadry II HP, tipo 85F, Colorcon).
- Del 0 al 20 por ciento de polímeros de recubrimiento entérico como formadores de poros (lista de polímeros potenciales, ver
15 anteriormente).
- Del 0 al 10 por ciento de plastificantes (triacetina, citrato de trietilo, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetil-
20 trietilo, etc.).
- Del 0 al 15 por ciento de agentes anti-adherentes (Aerosil 200, Siloide 244 FP, talco, monoestearato de glicerol, etc.).
- Solventes orgánicos o mezclas de los mismos con y sin partes de agua (etanol, acetona, isopropanol), o la cantidad suficiente de agua para disolver o dispersar los polímeros de
25 recubrimiento y los excipientes para la solución de

XSS 108

recubrimiento.

2.2.2 Recubrimientos basados en polímeros de éster de ácido acrílico/metacrílico.

Los polímeros utilizados para el recubrimiento por difusión son
5 mezclas de Eudragit RS/RL en una proporción de 1:1 y hasta 9:1, a
partir de una suspensión acuosa o de una solución orgánica. Los
plastificantes adecuados son citrato de trietilo, sebacato de dibutilo,
triacetina en un intervalo del 1 al 30 por ciento de la dispersión de
recubrimiento (del 5 al 20 por ciento). El Eudragit RS se podría
10 combinar con el polímero de recubrimiento entérico como formador
de poros, como el succinato de acetato de hidroxipropilmetil-
celulosa, Aqoat tipo M(MF) ó H(HF) en una solución orgánica o en
una dispersión acuosa, o con ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa
(es decir, HP 50, HP 55) en una solución orgánica. Un formador de
15 poros entérico suprime la liberación de fármaco en el medio
ambiente ácido del estómago. Después de la solución del formador
de poros entérico en el jugo intestinal con un pH >5.5, el fármaco se
disolverá uniformemente debido al bajo pH micro-ambiental dentro de
la forma de dosificación sólida. De esta manera, se espera menos
20 variación inter- e intra-sujetos.

La capa de recubrimiento se aplica entre el 5 y el 30 por ciento,
más probablemente entre el 7 y el 15 por ciento, es decir, el 10 por
ciento del peso del núcleo. La proporción del Eudragit RS y el
formador de poros entérico se puede variar entre 95:5 y hasta 50:50,
25 para adaptar el perfil de liberación.

109
XSA

5

Ejemplo, Recubrimiento G	Partes	% (seco)	% (líquido)	mg/núcleo de 8 mg
Eudragit RL 30 D	1.52	6.9	4.62	0.06
Eudragit RS 30D	13.76	62	41.70	0.50
Citrato de trietilo	2.8	12.5	2.80	0.10
Siloide 244 FP	4.18	18.6	4.18	0.15
Agua		c.s.	46.70	
<u>Total</u>	22.26	100	100.0	0.80

10

Proporción opcional: Eudragit RS:RL 9:1

Capa de recubrimiento: del 5 al 20 por ciento (es decir, el 10 por ciento) del peso del núcleo.

15

Ejemplo, Recubrimiento H	Partes (seco)	% (seco)	% (líquido)	mg/núcleo de 8 mg
Eudragit RL 12.5	1.28	17.75	30.93	0.14
Eudragit RS 12.5	3.86	53.54	10.30	0.43
Citrato de trietilo	0.52	7.21	0.52	0.06
Siloide 244 FP	1.55	21.50	1.55	0.17

20

25

110
~~110~~

Acetona	c.s.	c.s.	28.35	
Isopropanol	c.s.	c.s.	28.35	
<u>Total</u>	7.21	100.00	100.00	0.80

5

Proporción opcional: Eudragit RS:RL 7.5:2.5

Capa de recubrimiento: del 5 al 20 por ciento (es decir, el 10 por ciento) del peso del núcleo.

10

Ejemplo, Recubrimiento I	Partes	% (seco)	Partes (líquido)	mg/núcleo de 8 mg
HPMC AS (tipo MF)	4.29	20	4.29	0.16
Eudragit RS 30 D	13.49	57.5	40.89	0.46
Citrato de trietilo	2.68	12.5	2.68	0.10
Siloide 244 FP	2.14	10	2.14	0.08
Agua	c.s.	c.s.	50.00	
<u>Total</u>	22.60	100	100.00	0.80

15

20

Proporción opcional: Eudragit RS: HPMC AS: 7.5:2.5

Capa de recubrimiento: del 5 al 20 por ciento (es decir, el 10 por ciento) del peso del núcleo.

25

XX III

2.2.3 Recubrimientos basados en etil-celulosa (+ formador de poros)

La velocidad de liberación de los recubrimientos por difusión basados en etil-celulosa se podría controlar mediante el espesor de la capa de recubrimiento (cantidad de recubrimiento), y/o mediante la cantidad de compuestos de recubrimiento hidrofílicos como plastificantes (citrato de trietilo, PEG 4000, PEG 4000), o pigmentos/agentes antiadherentes (como dióxido de silicio coloidal, Siloide 244 FP), o mediante la adición de polímeros formadores de poros.

La hidroxi-propil-metil-celulosa es un formador de poros conocido común que se va a combinar con la etil-celulosa aplicada a partir de una solución de recubrimiento orgánica, o en combinación con las dispersiones de Aquacoat ECD (dispersión acuosa al 30 por ciento de etil-celulosa). La proporción de la etil-celulosa y el formador de poros puede variar entre 95:5 y 50:50. Los polímeros entéricos como el ftalato de hidroxi-propil-metil-celulosa (HP 50) o el succinato de acetato de hidroxi-propil-metil-celulosa (Acoat) también son adecuados como formadores de poros para suprimir la liberación del fármaco en el estómago ácido y para controlar la liberación en el jugo intestinal con un pH >5.5.

El HP 50 se puede combinar con el recubrimiento de etil-celulosa a partir de una solución orgánica en el intervalo del 5 al 50 por ciento. La capa de recubrimiento aplicada está en el intervalo del 5 al 30 por ciento del peso del núcleo, dependiendo del tamaño y

112
 172

volumen del gránulo del núcleo o de la minitableta.

Ejemplo, Recubrimiento J	Partes	% (seco)	Partes (líquido)	mg/núcleo de 8 mg
<u>Recubrimiento por difusión</u>				
Etil-celulosa	6.75	75.00	6.75	0.60
HPMC 3 cps	0.75	8.33	0.75	0.07
Aerosil 200	1.50	16.67	1.50	0.13
Acetona	c.s.	c.s.	45.50	
Etanol	c.s.	c.s.	45.50	
<u>Total</u>	9.00	100.00	100.00	0.80
Etil-celulosa: HPMC 3 cps = 9:1.				
Capa de recubrimiento: del 5 al 20 por ciento (es decir, el 10 por ciento) del peso del núcleo.				

Ejemplo, Recubrimiento K	Partes (seco)	% (seco)	Partes (líquido)	mg/núcleo de 8 mg
<u>Recubrimiento por difusión</u>				
Etil-celulosa	6.00	66.67	6.00	0.80
HP 50 ó Aqoat tipo M	1.50	16.67	1.50	0.20

103
X3

5

Aerosil 200	1.50	16.67	1.50	0.20
Acetona	c.s.	c.s.	45.50	
Etanol	c.s.	c.s.	45.50	
<u>Total</u>	9.00	100.00	100.00	1.20

Etil-celulosa: HP 50ó Aqoat = 8:2.

Capa de recubrimiento: del 5 al 20 por ciento (es decir, el 15 por ciento) del peso del núcleo.

10

Ejemplo, Recu- brimiento L	Partes (seco)	% (seco)	Partes (líquido)	mg/núcleo de 8 mg
<u>Recubrimiento por difusión</u>				
HPMC 3 cps	1.33	11.16	1.33	0.09
Aquacoat ECD	8.37	70.22	25.11	0.56
Citrato de trietilo ó sebacato de dibutilo	2.22	18.62	2.22	0.15
Agua	c.s.		71.34	
<u>Total</u>	11.92	100.00	100.00	0.80

15

20

Etil-celulosa: HPMC = 8.5:1.5.

Capa de recubrimiento: del 5 al 20 por ciento (es decir, el 10 por ciento) del peso del núcleo.

25

HA 118

Ejemplo, Recubrimiento M	Partes (seco)	% (seco)	Partes (líquido)	mg/núcleo de 8 mg
<u>Recubrimiento por difusión</u>				
HPMC AS (MF)	2.20	21.57	2.20	0.26
Aquacoat ECD	6.10	59.80	18.30	0.72
Citrato de trietilo	1.90	18.63	1.90	0.22
Agua	c.s.	c.s.	77.60	
<u>Total</u>	10.20	100.00	100.00	1.20
Etil-celulosa: Aqcoat = 7:3.				
Capa de recubrimiento: del 5 al 20 por ciento (es decir, el 15 por ciento) del peso del núcleo.				

2.3 Aplicación de recubrimientos por difusión sobre los sistemas de múltiples partículas.

El recubrimiento por difusión aplicado sobre una formulación de múltiples partículas (minitables, polvos, gránulos, perlas) se recubre en un equipo de lecho fluidizado con el principio Wurster, o en un tipo de equipo Hüttlin (turbojet) con una temperatura del producto en el intervalo de 28°C a 45°C. Se propone curar (templar) el recubrimiento aplicado a partir de la dispersión acuosa después

XIS

del recubrimiento durante 1 a 5 horas de 40°C (Eudragit) a 60°C (Aquacoat), en una secadora de charola o en un equipo de lecho fluidizado. La forma de dosificación final podría ser un paquete de barra o una cápsula dura rellena con la formulación en múltiples partículas, o una tableta de desintegración que proporcione los gránulos en múltiples partículas recubiertas.

En el caso de una solución orgánica, el plastificante y los polímeros se disuelven en la mezcla de solvente orgánico, y finalmente se dispersa el agente antiadherente. Para una dispersión acuosa, el plastificante se disuelve en agua, y el agente antiadherente se dispersa finamente utilizando un homogeneizador. Finalmente, se agrega la dispersión polimérica previamente preparada (como está comercialmente disponible), o previamente dispersada en agua, a la mezcla de plastificante - agente antiadherente - agua, y se agita durante algún tiempo antes de rociarse.

3. Mezclas de multiparticulados de liberación inmediata y de liberación modificada

3.1 Combinación de perlas de liberación inmediata y liberación modificada.

Los gránulos de liberación inmediata y modificada preparados de acuerdo con el proceso descrito en 2.1.2 (preparación de gránulos) se pueden utilizar como una combinación incluyéndolos en la misma cápsula o bolsita. Para propósitos de discusión, y no de limitación, las muchas combinaciones pueden incluir del 10 al 90 por

478 116

ciento de carga de fármaco en la formulación de liberación inmediata, y del 10 al 90 por ciento de carga de fármaco en la formulación de liberación modificada (90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 40/60; 30/70; 20/80; 10/90).

- 5 En adición, los gránulos de liberación inmediata preparados de acuerdo con el proceso descrito en 2.1.2, y los gránulos de liberación modificada preparados de acuerdo con el proceso descrito en 1.3, se pueden utilizar como una combinación.

10 **3.2 Combinación de gránulos y minitabletas de liberación inmediata y de liberación modificada.**

- Los gránulos o minitabletas de liberación inmediata y modificada preparadas de acuerdo con el proceso descrito en 2.1.1 (preparación de gránulos y minitabletas), se pueden utilizar como una combinación incluyéndolas en la misma cápsula o bolsita. Para
15 propósitos de discusión, y no de limitación, las muchas combinaciones pueden incluir del 10 al 90 por ciento de carga de fármaco en la formulación de liberación inmediata, y del 10 al 90 por ciento de carga de fármaco en la formulación de liberación modificada (90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 40/60; 30/70; 20/80;
20 10/90).

- En adición, los gránulos o minitabletas de liberación inmediata preparadas de acuerdo con el proceso descrito en 2.1.1, y los gránulos o minitabletas de liberación modificada preparadas de acuerdo con el proceso descrito en 1.2, se pueden utilizar como una
25 combinación.

117
X

3.3 Combinación de pelotillas de liberación inmediata y de liberación modificada.

Las pelotillas de liberación inmediata y modificada preparadas de acuerdo con el proceso descrito en 2.1.3 (preparación de perlas), se pueden utilizar como una combinación, incluyéndolas en la misma cápsula o bolsita. Para propósitos de discusión, y no de limitación, las muchas combinaciones pueden incluir del 10 al 90 por ciento de carga de fármaco en la formulación de liberación inmediata, y del 10 al 90 por ciento de carga de fármaco en la formulación de liberación modificada (90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 40/60; 30/70; 20/80; 10/90).

Adicionalmente, las perlas de liberación modificada preparadas de acuerdo con el proceso descrito en 2.1.3.1 y 2.1.3.2, se pueden procesar adicionalmente mediante su dosificación en un recubridor de lecho fluido Wurster, y adicionalmente se recubren con una solución de fármaco previamente preparada, la cual se rocía sobre las semillas hasta su consumo. Las perlas se secan en las mismas condiciones durante 5 minutos. Adicionalmente, se puede rociar una solución de hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry^{MR}) en agua purificada sobre las semillas como una capa protectora. Después de la administración de esta forma de dosificación, la porción de liberación inmediata externa del fármaco se disolverá completamente a un bajo pH en el estómago, mientras que la porción interna de liberación modificada se difundirá completamente desde los sistemas de pH controlado en el intestino delgado.

118

4. Tabletas en bicapa que comprenden una capa de liberación inmediata y una capa de liberación modificada, o dos capas de liberación modificada de diferentes perfiles de liberación modificada

5 Se prepararon tabletas en bicapa rellenando los gránulos de la primera capa en el dado, los cuales subsecuentemente se compactaron ligeramente con una prensa de una sola perforadora. Después, los gránulos de la composición de la segunda capa se rellenan encima de la tableta ligeramente comprimida, y se aplicó la fuerza de compresión para fabricar una tableta en bicapa.

Ejemplo 19: Tableta en bicapa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación modificada.

	Composición	Peso	%
Capa 1, liberación modificada	PTK787 (125 mg)	167.5 mg	23.1
	Methocel K100LV	125.0 mg	17.2
	Ácido fumárico	125.0 mg	17.2
	Monohidrato de lactosa	20.0 mg	2.8
	Estearato de magnesio	7.5 mg	1.0
	Aerosil	5.0 mg	0.7
		450.0 mg	
Capa 2, liberación	PTK787 (125 mg)	167.5 mg	23.1

219 119

5	inmediata	Monohidrato de lactosa	88.0 mg	12.1
		Hipromelosa	7.0 mg	1.0
		Croscarmelosa de sodio	7.5 mg	1.0
		Estearato de magnesio	5.0 mg	0.7
			275 mg	
	Total		725.0 mg	100.0

Ejemplo 20: Tableta en bicapa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación modificada.

	Composición	Peso	%
Capa 1, liberación modificada	PTK787 (125 mg)	167.5 mg	26.3
	Methocel K100LV	125.0 mg	19.6
	Ácido fumárico	37.5 mg	5.9
	Monohidrato de lactosa	20.0 mg	3.1
	Estearato de magnesio	7.5 mg	1.2
	Aerosil	5.0 mg	0.8
		362.5mg	
Capa 2, liberación	PTK787 (125 mg)	187.5 mg	26.3

X20

5	inmediata	Monohidrato de lactosa	88.0 mg	13.8
		Hipromelosa	7.0 mg	1.1
		Croscarmelosa de sodio	7.5 mg	1.2
		Estearato de magnesio	5.0 mg	0.8
			275 mg	
10	Total		637.5 mg	100.0

5. Estudios de disolución *in vitro*.

Los estudios de disolución de las tabletas de matriz se conducen utilizando un aparato de canasta USP I (Sotax A7). Las pruebas de disolución se llevan a cabo por triplicado, utilizando 1,000 mililitros de regulador de fosfato (pH de 6.8, SDS al 0.2 por ciento en peso/volumen), a 37°C, y a una velocidad de rotación de 100 revoluciones por minuto. Las minitables se evalúan empleando las mismas condiciones, con la excepción de que los estudios de disolución se llevaron a cabo utilizando un aparato de paletas USP II (Sotax A7). A intervalos previamente determinados, se retiran muestras del medio de disolución, se filtran a través de filtros de membrana de 0.45 micras, y se analizan espectrofotométricamente. Se agregan cantidades equivalentes de regulador fresco para mantener un volumen de disolución constante.

La incorporación de ácido fumárico como modificador del pH

mejora significativamente la liberación de PTK787 a un pH de 6.8; en consecuencia, se libera casi todo el fármaco después de 6 horas (Figura 1).

De una manera consistente con estos datos, aumenta notoriamente la liberación del fármaco a partir de las minitables de matriz con el ácido fumárico incorporado a un pH de 6.8 (Figura 2).

6. Estudio de absorción *in vivo*

El estudio se lleva a cabo con perros seis perros Beagle machos en ayunas durante la noche durante aproximadamente 20 horas. El peso de los perros es de 9.35 a 13.35 kilogramos antes de la primera administración del fármaco. Utilizamos un diseño de estudio cruzado de dos bloques dividido en un bloque de tabletas de matriz y uno de minitables de matriz.

Una solución de clorhidrato de ranitidina (50 miligramos/5 mililitros) diluida en una proporción de 1:1 con glucosa al 5 por ciento, se inyecta intravenosamente como un bolo lento dentro de 2 minutos y 30 minutos antes de la administración de las (mini)-tabletas. Se administran oralmente dos tabletas o dos cápsulas rellenas con minitables (100 miligramos de PTK787/perro) oralmente y profundamente en la garganta, seguidas por un enjuague con 20 mililitros de agua a través de una jeringa de plástico. Cuatro horas después de la administración de las formulaciones de tableta, se ofrece a los perros un alimento para perros estándar de 300 gramos de gránulos. Todo el tiempo se permite un acceso libre al agua. Se recolectan muestras de sangre de 2 mililitros de la vena

122
150

cefálica antes ($t=0$) y después de 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, y 24 horas posteriores a la dosis, en jeringas heparinizadas. El plasma se obtiene después de la centrifugación durante 10 minutos a 4°C.

5 La concentración del fármaco en el plasma se determina empleando un método de HPLC MS/MS.

La incorporación del modificador del pH mejora significativamente el desempeño *in vitro* e *in vivo* del PTK787 a partir de las tabletas de matriz y de las minitables de matriz. En el caso
10 de la tableta de matriz monolítica, la AUC(0-24 horas) aumenta por aproximadamente cinco veces, debido a la presencia del ácido fumárico, y en el caso de las minitables, hay un incremento de ocho veces en los niveles promedio de la AUC (0-24 horas) debido a que se puede observar el modificador del pH ($p<0.001$) (Figura 3).

15 Adicionalmente, la inclusión de un modificador del pH redujo distintivamente la variabilidad inter-perros en términos de la variabilidad del coeficiente ($p<0.001$) (Figura 4).

La siguiente tabla resumen los parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos de las tabletas monolíticas y de las minitables.

20

Concentraciones en suero y parámetros farmacocinéticos.

Parámetros farmacocinéticos promedio (n=6) de PTK787.				
Formulación	A	A-FA	B	B-FA
Dosis (mg/perro)	100.0	100.0	100.0	100.0

25

123
XB

5

$t_{\max}$	1.7	2.4	1.4	1.2
$C_{\max}$	34.9	158.3	35.7	298.8
$C_{\max}/\text{dosis}$	0.3	1.6	0.4	3.0
$AUC_{(0-24h)}$	95.4	484.6	74.1	621.8
$AUC_{(0-24h)}/\text{dosis}$	1.0	4.8	0.7	6.2
Unidades: $t_{\max}$ [h]. $C_{\max}$ [ng/ml]. $C_{\max}/\text{dosis}$ [(ng/ml)/(mg/kg/día)].				
$AUC(0-24h)$ [h•ng/ml]. $AUC(0-24h)/\text{dosis}$ [(h•ng/ml)/(mg/kg/día)].				

10

A = Tableta de matriz sin ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 5;

15

A-FA = Tableta de matriz con ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 3;

B = Minitabletas de matriz sin ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 5;

B-FA = Minitabletas de matriz con ácido fumárico de acuerdo con el Ejemplo 3.

20

25

124
~~124~~

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica sólida, la cual comprende:
- (i) 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina (Agente), o
5 una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (ii) un modificador del pH.
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende:
- (i) 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina (Agente), o
10 una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- (ii) un modificador del pH;
- (iii) un polímero.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, la cual comprende
15 succinato de 1-(4-cloro-anilino)-4-(4-piridil-metil)-ftalazina.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el modificador del pH es un material químico orgánico o inorgánico que es capaz de liberar iones de hidrógeno y es farmacéuticamente aceptable.
- 20 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el modificador del pH se selecciona a partir de un ácido orgánico, polímeros ácidos, y un ácido latente.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el modificador del pH se selecciona a
25 partir de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido succínico, anhídrido de

125

ácido succínico, ácido adípico, ácido aspártico, ácido glutámico, y ácido maleico.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el modificador del pH es ácido fumárico.

5 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el modificador del pH es ácido succínico o anhídrido de ácido succínico.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el modificador del pH es un ácido orgánico polimérico que contiene una estructura base lineal con grupos ácidos, o una estructura base ramificada con grupos ácidos, o mezclas de los mismos.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la proporción en peso/peso del modificador del pH al Agente es de entre 0.01:1 y 10:1.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la proporción en peso/peso del modificador del pH al Agente es de entre 0.5:1 y 2:1.

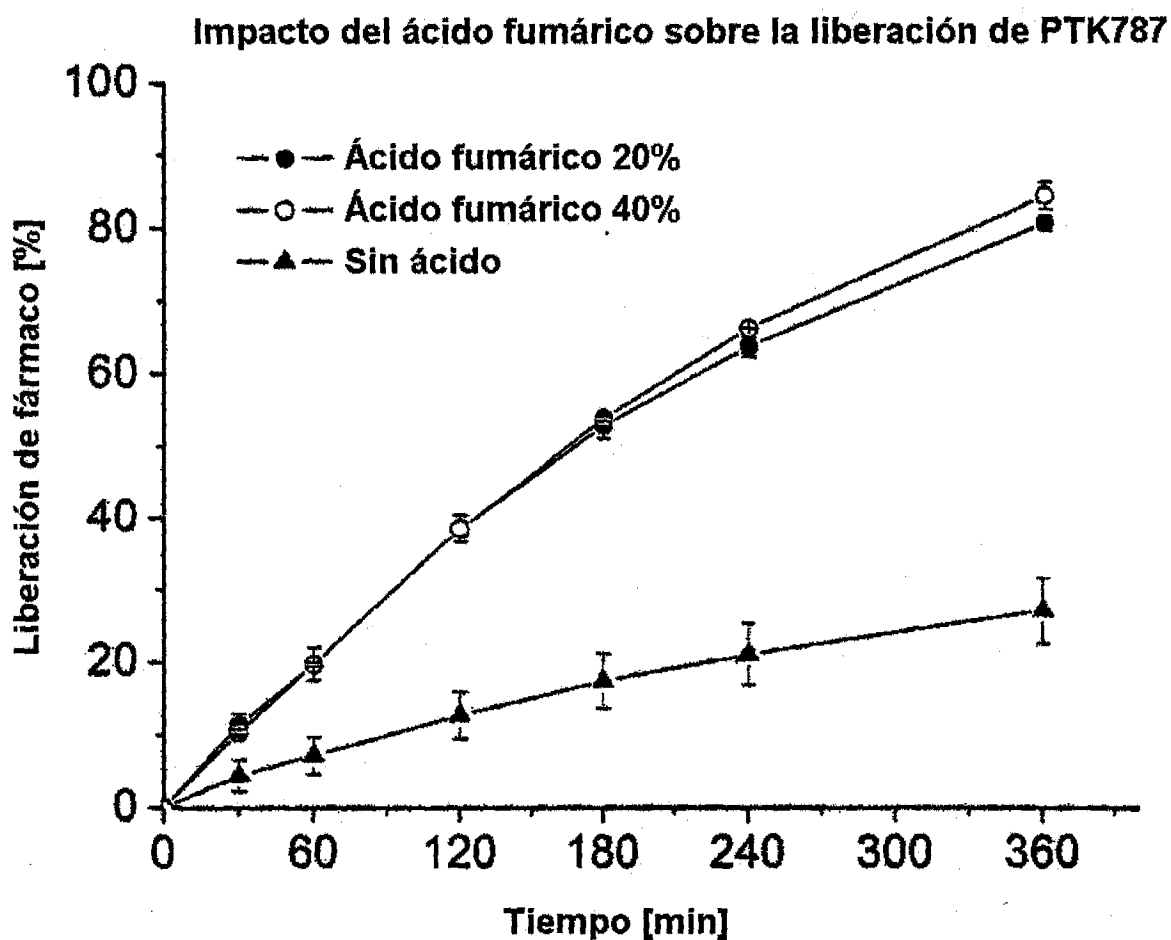
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la proporción en peso/peso del modificador del pH al Agente es de aproximadamente 1:1.

13. El uso del Agente y excipientes como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con trastornos asociados con una angiogénesis mal regulada.

128
178

FIG. 1

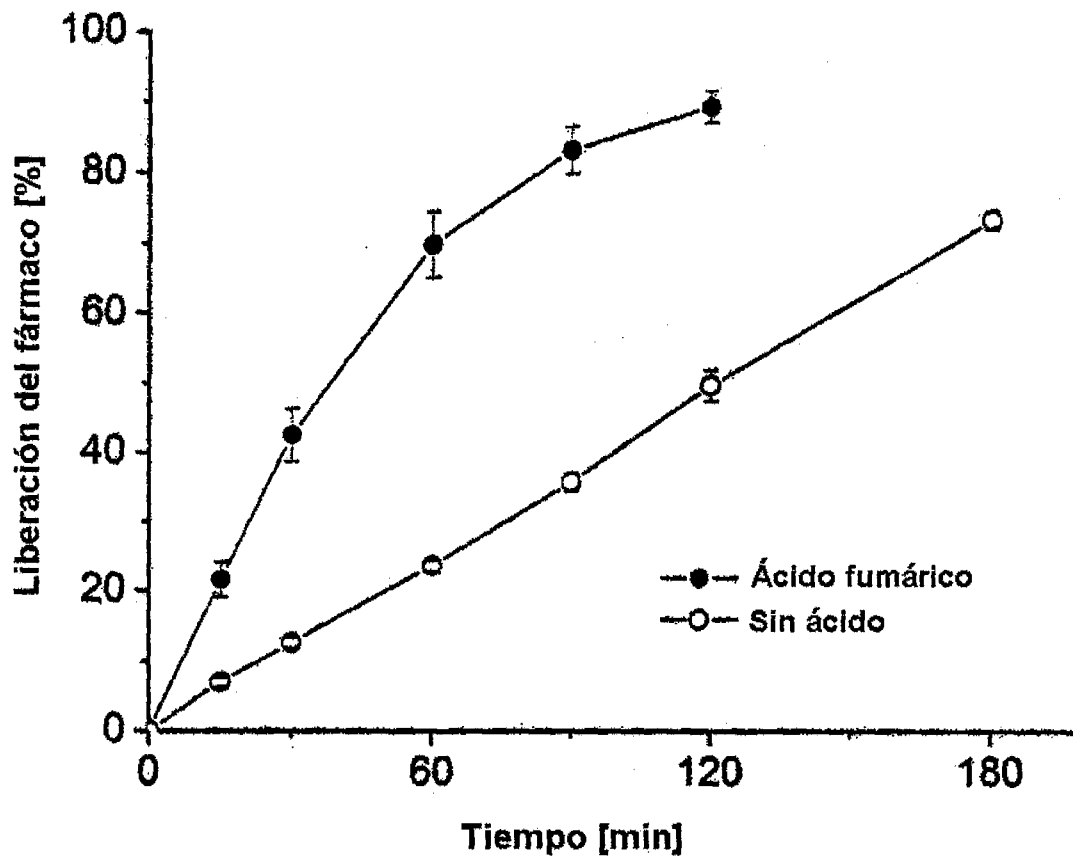
Efecto de los modificadores del pH sobre la liberación del fármaco a partir de las tabletas de Matriz - *in vitro*



Condiciones de disolución: regulador de fosfato, pH 6.8, SDS 0.2% peso/volumen.

129.
709**FIG. 2**

Efecto de los modificadores del pH sobre la liberación del fármaco a partir de las minitables de matriz - *in vitro*



Condiciones de disolución: regulador de fosfato, pH 6.8, SDS 0.2 % peso/volumen

FIG. 3

Efecto de los modificadores del pH incorporados sobre la liberación del fármaco - *in vivo*

Estudio en perro *in vivo*

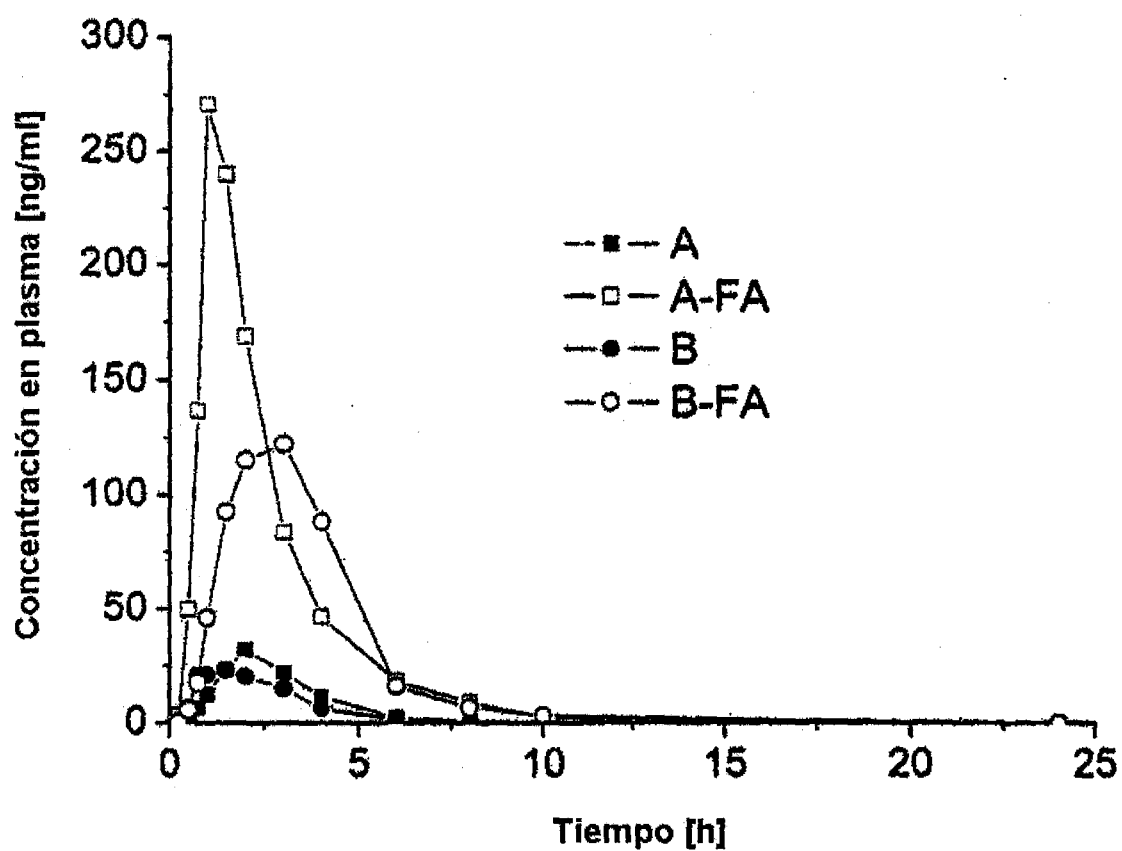
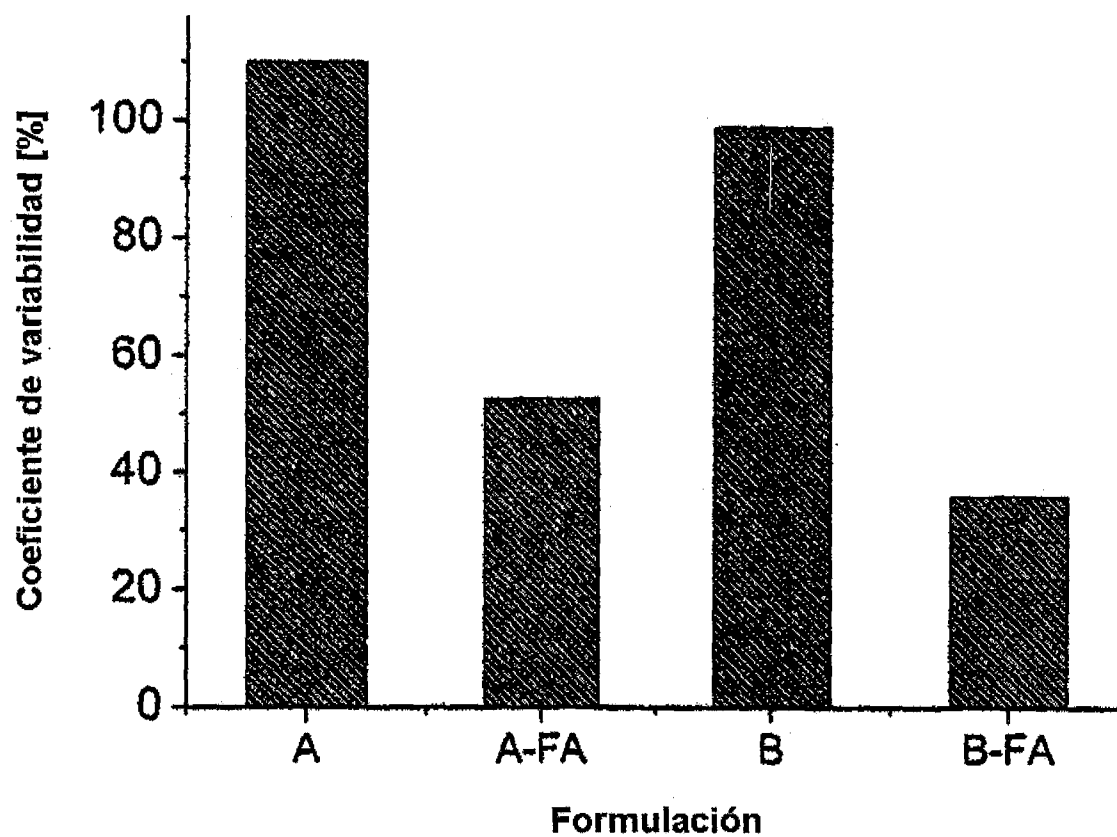


FIG. 4

Reducción de la variabilidad en $AUC_{(0-24h)}$ mediante la incorporación de ácido fumárico



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/008216

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/48 A61K9/20 A61K9/28 A61K9/50 A61K9/16
A61K31/502 A61P35/00

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 A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/051350 A2 (TORRENT PHARMACEUTICALS LTD [IN];) 9 June 2005 (2005-06-09) page 1, paragraph 1 page 7, paragraphs 3,4 page 9, last paragraph - page 12, last paragraph	1-5, 9-12,14
X	WO 98/35958 A (CIBA GEIGY AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 20 August 1998 (1998-08-20) cited in the application page 1, paragraph 1 page 20, last paragraph page 37, paragraph 4 - page 41, paragraph 5 page 50 - page 51; examples 1-4 page 95 - page 96; examples 85-87 -/-	1-5,9-14

☒ 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

"I" 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

15 November 2006

Date of mailing of the international search report

28/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GOMEZ GALLARDO, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/008216

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WOOD J M ET AL: "PTK787/ZK 222584, A NOVEL AND POTENT INHIBITOR OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASES, IMPAIRS VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-INDUCED RESPONSES AND TUMOR GROWTH AFTER ORAL ADMINISTRATION" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 60, no. 8, 15 April 2000 (2000-04-15), pages 2178-2189, XP000971163 ISSN: 0008-5472 abstract page 2179, left-hand column, paragraph 2	13
X	BOLD G ET AL: "NEW ANILINOPHTHALAZINES AS POTENT AND ORALLY WELL ABSORBED INHIBITORS OF THE VEGF RECEPTOR TYROSINE KINASES USEFUL AS ANTAGONISTS OF TUMOR-DRIVEN ANGIOGENESIS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 43, no. 12, 2000, pages 2310-2323, XP000971347 ISSN: 0022-2623 abstract page 2313, right-hand column, paragraph 2 page 2319, right-hand column, paragraph 8 - page 2320, left-hand column, paragraph 2	13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/008216

134
25

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 claim 14 is 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 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/008216

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005051350	A2	09-06-2005	NONE
WO 9835958	A	20-08-1998	AT 278686 T 15-10-2004
		AU 731852 B2 05-04-2001	
		AU 6621898 A 08-09-1998	
		BR 9807685 A 21-03-2000	
		CA 2281721 A1 20-08-1998	
		CN 1251097 A 19-04-2000	
		CZ 9902853 A3 17-11-1999	
		DE 69826841 D1 11-11-2004	
		DE 69826841 T2 09-02-2006	
		EP 0970070 A1 12-01-2000	
		ES 2234097 T3 16-06-2005	
		HU 0001046 A2 28-04-2001	
		ID 23698 A 11-05-2000	
		JP 3544675 B2 21-07-2004	
		JP 2001508800 T 03-07-2001	
		NO 993888 A 11-10-1999	
		NZ 337064 A 27-04-2001	
		PL 335113 A1 10-04-2000	
		PT 970070 T 28-02-2005	
		RU 2207132 C2 27-06-2003	
		SK 109699 A3 13-03-2000	
		TR 9901953 T2 21-10-1999	
		US 6258812 B1 10-07-2001	
		ZA 9801155 A 13-08-1998	

135
/5

136
136

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-018396- -00000-0000

Fecha: 2008-02-22 11:32:08

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 135

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 ☐

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 22-FEB-8

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Corrutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

137
154
BT

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 137

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO *
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 18396
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/008216
	Fecha inicio fase nacional	22/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5755
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

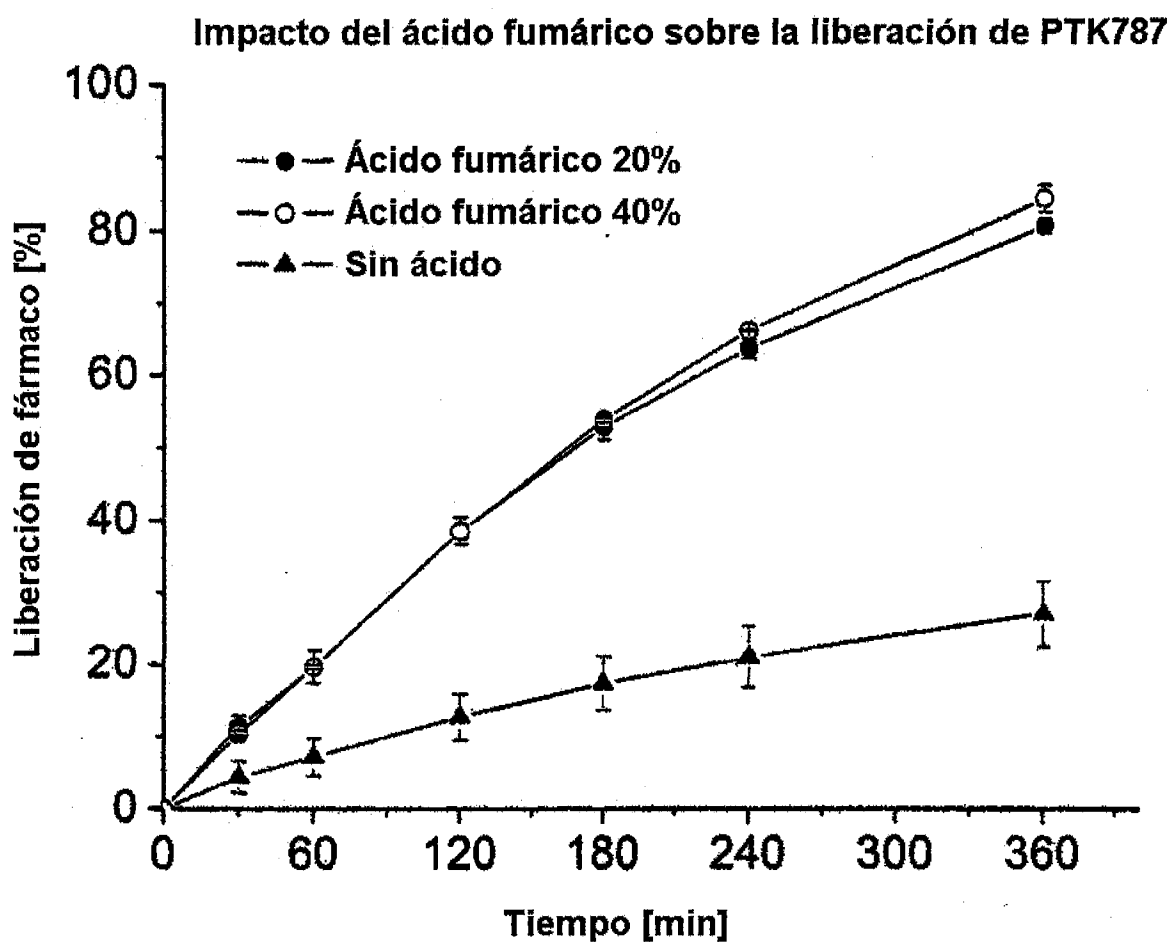
08 ABR. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

FIG. 1

Efecto de los modificadores del pH sobre la liberación del fármaco a partir de las tabletas de Matriz - *in vitro*



Condiciones de disolución: regulador de fosfato, pH 6.8, SDS 0.2% peso/volumen.