

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMULACIONES BASADAS EN DISPERSIONES SOLIDAS

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre: ABBVIE
DEUTSCHLAND
GMBH & CO. KG

**Dirección
Electrónica:** sic@castellanosyco.co

Dirección: Max-Planck-Ring 2a,
65205 Wiesbaden,
ALEMANIA

**Domicilio/País de
constitución:** ALEMANIA - HESSEN -
WIESBADEN

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA

☒ EMPRESA
EXTRANJERA

☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 90004805956-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH
& CO. KG

NN

90004805956

4 Datos del Inventor

Nombre:	SAMUEL KYEREMATENG	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co	
Dirección:	Lindenhofstrasse 68, 68163 Mannheim, ALEMANIA	Domicilio/País de constitución:	ALEMANIA - BADEN- WURTTEMBERG - MANNHEIM	
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	KYEREMATENG SAMUEL	ALEMANIA		
2.	WOEHRLE GERD	ALEMANIA		
3.	WARNECKE SVENJA	ALEMANIA		
4.	KULLMANN SIMON	ALEMANIA		
5.	WESTEDT ULLRICH	ALEMANIA		
6.	WEIS JÜRGEN	ALEMANIA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ALEMANIA	BADEN- WURTTEMBERG	MANNHEIM	Lindenhofstrasse 68, 68163 Mannheim, ALEMANIA
2.	ALEMANIA	BADEN- WURTTEMBERG	EPPELHEIM	Seestrasse 58, 69214 Eppelheim, ALEMANIA

3.	ALEMANIA	HAMBURG	HAMBURG	Rungenrade 15a, 23866 Nahe, ALEMANIA
4.	ALEMANIA	RHEINLAND-PFALZ	NEUSTADT	Dr.-Simmelweis-Str. 27, 67433 Neustadt, ALEMANIA
5.	ALEMANIA	BADEN-WURTTEMBERG	SCHRIESHEIM	Weinheimer Strasse 2, Schriesheim 69198, ALEMANIA
6.	ALEMANIA	HESSEN	FRANKFURT	Am Lindenbaum 21, 60433 Frankfurt, ALEMANIA
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO	Dirección Electrónica:	sic@castellanosyco.co
Dirección:		CALLE 94A 7A 09	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 39779654-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2012/068661	Fecha Solicitud:	21/09/2012
Número Publicacion:		WO 2013/045365 A1	Fecha Publicacion:	04/04/2013
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	

1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 11182792.9	(32) Fecha 26/09/2011
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		19	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

FORMULACIONES BASADAS EN DISPERSIONES SÓLIDAS

La presente invención se relaciona con formulaciones que comprenden un producto disperso sólido compuesto por un agente activo que comprende al menos una unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno o una unidad que puede
5 operar como donante de protones y un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable, así como con métodos apropiados para preparar formulaciones como las que se han descrito.

La administración de aquellas drogas que son poco solubles en agua sigue representando un desafío importante para los farmacéuticos. Para poder superarlo, se ha
10 intentado usar sólidos amorfos en lugar de cristales en las formulaciones farmacéuticas. Los sólidos amorfos son las formas físicas preferidas, debido a que pueden disolverse más rápidamente que los sólidos cristalinos cuando se los pone en contacto con un medio líquido como los fluidos gástricos. La facilidad con la que puede tener lugar la disolución
15 puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía que es necesaria para ocurra la disolución de una droga amorfa es menor que la que suele ser necesaria para que ocurra la disolución de una fase sólida cristalina o microcristalina.

En este contexto, es imprescindible tomar medidas para estabilizar las drogas amorfas y para contrarrestar su tendencia a los cambios físicos y químicos. Una
20 modalidad para estabilizar las drogas en estados amorfos puede estar basada en la formación de soluciones sólidas en matrices poliméricas.

Se ha mencionado que los copolímeros injertados de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) que pueden disolverse o dispersarse en el agua son útiles para formar dispersiones sólidas con diversas drogas (véase WO
25 2007/051743 y WO 2009/013202). Con estos copolímeros injertados, pueden formarse polvos fluidos que pueden ser mezclados con facilidad con diversos agentes activos líquidos o sólidos y que pueden procesarse por medio de una fusión combinada con una extrusión. En particular, fue posible obtener una capacidad de extrusión y de procesamiento excelente cuando se empleó un copolímero injertado de polivinil
30 caprolactama, poliacetato de vinilo y poli(etilenglicol). Cuando se usan copolímeros injertados de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol), también pueden obtenerse productos dispersos sólidos transparentes, estables y poco susceptibles a la recristalización de los agentes activos que se han dispersado en ellos. Más aun, en muchos casos, estos copolímeros injertados pueden dar
35 como resultado un incremento en la solubilidad y la biodisponibilidad de las drogas poco solubles que se emplean en las dispersiones sólidas.

En cualquier caso, los presentes inventores han observado que, con determinadas combinaciones de agentes activos y copolímeros injertados de unidades de N-vinil

lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol), pueden formarse dispersiones sólidas caracterizadas por una capacidad de dispersión baja en los medios acuosos, de manera tal que puede limitarse la liberación y la biodisponibilidad de los agentes activos dispersos. En particular, esto sucede cuando se emplean agentes activos
 5 que comprenden unidades que pueden operar como donantes de enlaces de hidrógeno o unidades que pueden operar como donantes de protones. En este contexto, se cree que los copolímeros injertados de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) actúan como aceptores de enlaces de hidrógeno, de modo tal que pueden formarse enlaces de hidrógeno fuertes con los agentes activos dispersos.

10 El objetivo principal de la presente invención fue obtener un perfil de liberación deseable de aquellos agentes activos que comprenden unidades que pueden operar como donantes de enlaces de hidrógeno o unidades que pueden operar como donantes de protones, a partir de productos dispersos sólidos compuestos por copolímeros injertados de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de
 15 poli(alquilenglicol).

Sorprendentemente, se ha determinado que el objetivo que se ha descripto puede cumplirse cuando se incorpora un modificador del pH en un producto disperso sólido.

En este contexto, en la invención se provee una formulación que comprende un producto disperso sólido compuesto por

- 20 (a) un agente activo que comprende al menos una unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno o una unidad que puede operar como donante de protones,
 (b) un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable y
 25 (c) un modificador del pH farmacéuticamente aceptable.

En la invención también se provee un método para producir una formulación como las que se describen en la presente, que comprende combinar íntimamente un agente activo que comprende al menos una unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno o una unidad que puede operar como donante de protones, un modificador
 30 del pH farmacéuticamente aceptable y un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se lo emplea en la presente, hace referencia a un compuesto que no provoca una toxicidad aguda cuando una formulación de acuerdo con la invención que lo comprende se administra en una cantidad
 35 apropiada para llevar a cabo un tratamiento médico o cosmético o para cumplir con un objetivo profiláctico médico, o bien cuando se la consume con la cantidad máxima recomendada de un producto nutritivo que la comprende. En todos los casos, la totalidad

de los componentes de las formulaciones de acuerdo con la presente invención son farmacéuticamente aceptables.

Tal como se lo emplea en la presente, el término “modificador del pH” hace referencia a un compuesto que es útil para generar un ambiente alcalino (un “modificador
5 del pH alcalino”) o ácido (un “modificador del pH ácido”) cuando se lo disuelve en agua.

El término “unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno”, tal como se lo emplea en la presente, hace referencia a una unidad que comprende un átomo de hidrógeno unido a un átomo relativamente electronegativo, tal como un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, que no se disocia (no libera protones) en las
10 soluciones acuosas básicas.

Entre los ejemplos de unidades que pueden operar como donantes de enlaces de hidrógeno, pueden mencionarse los grupos amino primario, amino secundario, hidroxilo, carbamilo, tiocarbamilo, sulfamilo, sulfinamilo y ureido.

El término “unidad que puede operar como donante de protones”, tal como se lo
15 emplea en la presente, hace referencia a una unidad que comprende un átomo de hidrógeno ácido y que puede disociarse (puede liberar protones) en las soluciones acuosas básicas. Preferiblemente, las unidades que pueden operar como donantes de protones en los agentes activos de acuerdo con la presente invención presentan un pKa de entre 3,0 y 5,5, por ejemplo, de entre 4,0 y 5,0.

20 La unidad que puede operar como donante de protones puede ser una unidad ácida orgánica, donde el átomo de hidrógeno ácido puede estar unido a un heteroátomo, tal como un átomo de oxígeno o de nitrógeno. Entre los ejemplos de unidades que pueden operar como donantes de protones, pueden mencionarse los grupos carboxilo, sulfo y sulfino, de los cuales se prefieren en particular los grupos carboxilo.

25 Como alternativa, la unidad que puede operar como donante de protones puede ser una unidad ácida que comprende grupos CH. El átomo de hidrógeno ácido en las unidades ácidas que comprenden grupos CH puede estar unido a un átomo de carbono adyacente a un grupo que puede actuar como un donante de electrones fuerte (tal como un éster, una cetona o un aldehído) o a un grupo sulfonilo, ciano, trifluorometilo o nitro, es
30 decir, puede estar unido a un átomo de carbono en una posición alfa con relación a cualquiera de los grupos que se han enumerado. De esta manera, puede producirse un efecto inductivo, que puede dar como resultado la polarización del enlace entre el átomo de carbono alfa y el átomo de hidrógeno ácido. Cuando se desprotonan, las unidades ácidas que comprenden grupos CH dan como resultado aniones que quedan
35 estabilizados por la resonancia.

En formas de realización preferidas, el agente activo comprende al menos un grupo carboxilo o una unidad ácida que comprende grupos CH.

En una forma de realización de la invención, el agente activo es un compuesto no iónico.

En particular, los uno o más agentes activos que están presentes en los productos dispersos sólidos que se describen en la presente pueden seleccionarse entre los agentes
5 activos de utilidad en la farmacia, los agentes activos de utilidad en la cosmética y los suplementos nutritivos.

En particular, la invención puede aplicarse a aquellos compuestos que son insolubles en agua o poco solubles en agua (o "lipofílicos"). Se considera que un compuesto es insoluble en agua o poco soluble en agua cuando su solubilidad en agua a
10 una temperatura de 25°C (y a un pH de 7,0) es de 1 g/100 ml o menos, particularmente cuando es de 0,1 g/100 ml, de 0,05 g/100 ml o incluso de 0,01 g/100 ml, o menos.

Entre los ejemplos no limitativos de agentes activos de utilidad en la farmacia que pueden emplearse en el contexto de la presente invención, puede mencionarse el ácido (RS)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico (el ibuprofeno),
15 el ácido 2-{4-[(4-clorofenil)carbonil]fenoxi}-2-metilpropanoico (el ácido fenofíbrico), el ácido (2S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico (el naproxeno) y sus formas estereoquímicas isoméricas.

El término "formas estereoquímicas isoméricas" hace referencia a todas las formas estereoisoméricas que pueden tomar los ingredientes activos. En particular, los centros
20 estereogénicos pueden presentar una configuración R o S, y los ingredientes activos que comprenden uno o más enlaces dobles pueden presentar una configuración E o Z.

Un producto disperso sólido como los que se describen en la presente puede comprender entre aproximadamente 1% y aproximadamente 60%, por ejemplo, entre
aproximadamente 1% y aproximadamente 40%, entre aproximadamente 1% y
25 aproximadamente 30%, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% de uno o más agentes activos, con relación a su peso total.

El copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable que se emplea en los
30 productos dispersos sólidos de acuerdo con la presente invención es un polímero termoplástico que puede actuar como un solvente sólido que puede fundirse. De esta manera, puede formar una matriz apropiada para dispersar los uno o más agentes activos y los uno o más modificadores del pH, y particularmente para disolverlos. Preferiblemente, el polímero puede disolverse o dilatarse al menos parcialmente en un medio acuoso,
35 particularmente bajo las condiciones de uso habitual, y más precisamente bajo las condiciones fisiológicas que suelen hallarse en el tracto digestivo (cuando la formulación se administra por vía oral). Más preferiblemente, el polímero es soluble en agua.

El término “copolímero injertado” hace referencia a un copolímero que está compuesto por cadenas provenientes de un primer polímero injertadas en cadenas provenientes de un segundo polímero. En otras palabras, un copolímero injertado comprende cadenas provenientes de un polímero que “sobresalen” de manera lateral de las cadenas provenientes de un segundo polímero, que presenta una composición química diferente.

El copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) que se emplea en los productos dispersos sólidos de acuerdo con la presente invención es un copolímero, donde hay cadenas provenientes de un copolímero de unidades de N-vinil lactama y acetato de vinilo que sobresalen de manera lateral de las cadenas provenientes de un polialquilenglicol.

En general, los métodos para producir estos copolímeros injertados son conocidos en la técnica. A modo de ejemplo, es posible obtenerlos polimerizando unidades de N-vinil lactama y acetato de vinilo en presencia de un poli(alquilenglicol). La polimerización preferiblemente se inicia con radicales libres, y preferiblemente se lleva a cabo en una solución en un solvente orgánico no acuoso o en una mezcla de solventes no acuosos y solventes acuosos. A modo de ejemplo, en WO 2009/013202 y en WO 2007/051743 se describen diversos métodos apropiados para producir copolímeros injertados de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) útiles en el contexto de la presente invención.

El copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable que se emplea en los productos dispersos sólidos de acuerdo con la presente invención comprende

- (i) entre 10% y 50% en peso de unidades de poli(alquilenglicol),
- (ii) entre 30% y 80% en peso de unidades de N-vinil lactama y
- (iii) entre 10% y 50% en peso de unidades de acetato de vinilo.

Preferiblemente, el copolímero injertado comprende

- (i) entre 10% y 35% en peso de unidades de poli(alquilenglicol),
- (ii) entre 30% y 70% en peso de unidades de N-vinil lactama y
- (iii) entre 15% y 35% en peso de unidades de acetato de vinilo.

Más preferiblemente, el copolímero injertado comprende

- (i) entre 10% y 30% en peso de unidades de poli(alquilenglicol),
- (ii) entre 40% y 60% en peso de unidades de N-vinil lactama, y
- (iii) entre 15% y 35% en peso de unidades de acetato de vinilo.

Aun más preferiblemente, el copolímero injertado comprende

- (i) entre 10% y 20% en peso de unidades de poli(alquilenglicol),
- (ii) entre 50% y 60% en peso de unidades de N-vinil lactama y
- (iii) entre 25% y 35% en peso de unidades de acetato de vinilo.

En todos los casos, el resultado de la suma de los porcentajes en los que están presentes los componentes (i), (ii) y (iii) es de al menos 95% en peso, de al menos 99% en peso, y preferiblemente de 100% en peso, con relación al peso total del copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol).

Las unidades de N-vinil lactama del copolímero injertado pueden ser unidades de N-vinil caprolactama, unidades de N-vinilpirrolidona o mezclas de éstas, y preferiblemente son unidades de N-vinil caprolactama.

El poli(alquilenglicol) constituye el esqueleto de los copolímeros injertados. Preferiblemente, como base para los injertos se emplean poli(alquilenglicoles) caracterizados por un peso molecular promedio de entre 1000 y 100000, de entre 1500 y 35000, o en particular, de entre 1500 y 10000. El peso puede calcularse en función del valor de hidroxilo, el cual puede determinarse de acuerdo con el procedimiento DIN 53240. La unidad de alquilo del poli(alquilenglicol) puede ser un alquilo entre C_1 y C_{22} , lineal o ramificado, y en particular, es un alquilo entre C_1 y C_{18} , por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tridecilo u octadecilo. A modo de ejemplo, el poli(alquilenglicol) puede seleccionarse entre los poli(etilenglicoles), los poli(propilenglicoles), los politetrahidrofuranos, los poli(butilenglicoles), que pueden obtenerse a partir del 2-etiloxirano o el 2,3-dimetiloxirano, los copolímeros que pueden obtenerse a partir del óxido de etileno, el óxido de propileno o el óxido de butileno, tales como los copolímeros de bloques de poli(etilenglicol) y poli(propilenglicol), y las mezclas de cualquiera de ellos. Preferiblemente, el poli(alquilenglicol) se selecciona entre los poli(etilenglicoles) y las mezclas que los comprenden.

Apropiadamente, los copolímeros injertados que pueden usarse en el contexto de la invención se caracterizan por un valor de K de acuerdo con Fikentscher (determinado en una solución al 1% en peso en etanol a 31-41°C) de entre 10 y 60, y preferiblemente de entre 15 y 40.

En una forma de realización de la invención, el copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) es un copolímero injertado de polivinil caprolactama, poliacetato de vinilo y poli(etilenglicol).

En una forma de realización preferida de la invención, el copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) es un copolímero injertado de polivinil caprolactama, poliacetato de vinilo y poli(etilenglicol) que se caracteriza por un peso molecular promedio, determinado por medio de una cromatografía basada en la permeabilidad en un gel, que se encuentra en el rango de entre 90000 y 140000, y por una temperatura de transición al vidrio de 70°C. A modo de

ejemplo, el copolímero injertado puede ser Soluplus® (que se encuentra disponible en BASF AG, Ludwigshafen, Alemania).

El producto disperso sólido que se describe en la presente comprende al menos un modificador del pH farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en una proporción de
5 entre 0,5% y 20%, de entre 0,5% y 10% o de entre 1% y 6%, con relación su peso total.

Preferiblemente, el modificador del pH que se emplea en el contexto de la presente invención es un compuesto soluble en agua que es sólido a temperatura ambiente.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, el modificador del pH
10 farmacéuticamente aceptable es un modificador del pH ácido. Los modificadores del pH ácidos pueden tomar la forma de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como el ácido sulfámico, o de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como los ácidos carboxílicos monobásicos, dibásicos o polibásicos, los ácidos monosulfónicos, disulfónicos o polisulfónicos o las sales ácidas de cualquiera de ellos, por
15 ejemplo, las sales ácidas de amonio, las sales ácidas de metales alcalinos o las sales ácidas de metales alcalinos térreos de cualquiera de los ácidos inorgánicos y orgánicos que se han mencionado.

Los ácidos carboxílicos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse como modificadores del pH en el contexto de la presente invención incluyen los ácidos alifáticos
20 monocarboxílicos, dicarboxílicos o tricarboxílicos, por ejemplo, los que comprenden entre 2 y 8 átomos de carbono, y en particular, los que comprenden entre 4 y 6 átomos de carbono. Los ácidos carboxílicos de este tipo pueden estar saturados o no. Entre los ejemplos de ácidos monocarboxílicos apropiados, puede mencionarse el ácido sórbico, el ácido glucónico, el ácido láctico, el ácido glucólico y el ácido ascórbico. Entre los ejemplos
25 de ácidos dicarboxílicos apropiados, puede mencionarse el ácido adípico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido glutárico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido tartrónico, el ácido mícico, el ácido glutámico y el ácido aspártico. Entre los ejemplos de ácidos tricarboxílicos apropiados, puede mencionarse el ácido cítrico.

30 En formas de realización particulares de la invención, el modificador del pH ácido es el ácido cítrico ($C_6H_8O_7$) o el ácido ascórbico ($C_6H_8O_6$).

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, el modificador del pH farmacéuticamente aceptable es un modificador del pH alcalino. Entre los ejemplos de modificadores del pH alcalinos que pueden usarse en el contexto de la invención, pueden
35 mencionarse las sales básicas farmacéuticamente aceptables de diversos ácidos orgánicos o inorgánicos, los aminoácidos básicos, los óxidos metálicos y los hidróxidos metálicos.

Las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los ácidos orgánicos abarcan las sales básicas de los metales alcalinos o de los metales alcalinos térreos de los ácidos orgánicos apropiados, entre los que se encuentran los que se mencionan en el contexto de los modificadores del pH ácidos en la presente.

5 Las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los ácidos inorgánicos abarcan las sales básicas de los metales alcalinos o de los metales alcalinos térreos de los ácidos inorgánicos apropiados, entre las que puede mencionarse el carbonato de sodio, el carbonato de calcio, el hidrógeno carbonato de sodio, el hidrógeno carbonato de potasio, el hidrógeno fosfato de sodio y el carbonato de magnesio.

10 Los óxidos metálicos y los hidróxidos metálicos farmacéuticamente aceptables abarcan los óxidos y los hidróxidos básicos de los metales alcalinos o de los metales alcalinos térreos. Entre los ejemplos de los compuestos de este tipo, puede mencionarse el óxido de magnesio y el hidróxido de magnesio.

15 Los aminoácidos básicos farmacéuticamente aceptables abarcan la arginina, la lisina y las sales básicas de éstas.

En formas de realización particulares de la invención, el modificador del pH alcalino es el citrato de trisodio ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), el óxido de magnesio (MgO) o el carbonato de sodio (Na_2CO_3).

20 Los productos dispersos sólidos que se describen en la presente comprenden una matriz que está compuesta por al menos un copolímero injertado (b), donde hay al menos un agente activo (a) y al menos un modificador del pH (c) distribuidos de manera homogénea. Preferiblemente, el resultado de la suma de los porcentajes en los que están presentes los componentes (a), (b) y (c) es de al menos 70%, de al menos 80%, de al menos 90% en peso, de al menos 95% en peso, de al menos 99% en peso, y más
25 preferiblemente de 100% en peso, con relación al peso del producto disperso sólido.

En las formulaciones de acuerdo con la presente invención, pueden incluirse diversos aditivos, por ejemplo, lubricantes, rellenos, desintegrantes, conservantes o estabilizadores, los cuales pueden tomar la forma de antioxidantes, estabilizadores ante la luz, capturadores de radicales o estabilizadores ante los ataques de microbios, colorantes,
30 tales como los colorantes del tipo azo, los pigmentos orgánicos o inorgánicos, tales como los óxidos de hierro o el dióxido de titanio, o los colorantes de origen natural, o compuestos apropiados para alterar o enmascarar el sabor y/o el aroma de las formulaciones, como es el caso de los edulcorantes, los saborizantes o los aromatizantes.

35 Según se ha indicado, la matriz de un producto disperso sólido puede estar formada por un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable. En particular, resulta preferible que los uno o más agentes activos en el producto disperso sólido estén presentes en un estado esencialmente no cristalino. Lo cual abarca un estado en el que

hay dominios esencialmente amorfos de los uno o más agentes activos dispersos en la matriz, así como un estado en el que las moléculas que constituyen los uno o más agentes activos están dispersas en la matriz. Cuando la dispersión de los uno o más agentes activos en la fase compuesta por el polímero es tal que el sistema que
5 comprende el agente activo y el polímero es uniforme u homogéneo desde los puntos de vista químico y físico, la dispersión sólida se conoce como una “solución sólida” o una “dispersión molecular”. El estado de una dispersión molecular está asociado a la máxima homogenización posible del agente activo en la fase polimérica.

Para determinar el estado de las dispersiones sólidas, puede recurrirse al uso de
10 métodos analíticos conocidos, como es el caso de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) o las determinaciones de la dispersión de los rayos X en un ángulo amplio (WAXS). Por medio de una determinación basada en una DSC con un compuesto en un estado esencialmente no cristalino, no puede determinarse el pico asociado a la fusión, que tiende a ser endotérmico, lo cual solamente suele ser posible cuando se emplea la
15 sustancia cristalina pura. Otra modalidad para identificar un estado esencialmente no cristalino es en función de la disminución en la intensidad de las señales de difracción que suelen producirse en presencia de los rayos X en los análisis WAXS, y/o en función de su ausencia completa.

En la técnica se conocen diversos métodos con los que pueden producirse
20 dispersiones sólidas apropiadas para elaborar productos dispersos sólidos como los que se describen en la presente.

En este contexto, los productos dispersos sólidos pueden producirse combinando al menos un agente activo que comprende al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno o a un átomo de nitrógeno, al menos un modificador del pH
25 farmacéuticamente aceptable y al menos un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable; calentando la combinación hasta obtener una mezcla fundida homogénea; y permitiendo que la mezcla fundida se solidifique, de manera tal de obtener un producto disperso sólido. El término “mezcla fundida” ha de ser interpretado de manera amplia, y en el
30 contexto de en la presente, tan solo hace referencia al producto que se obtiene como resultado de la transición desde un estado sólido hasta un estado líquido, lo que también abarca la transición desde un estado vidrioso hasta un estado gomoso, donde es posible que uno de los componentes de la combinación se embeba de una manera más o menos homogénea en los otros. En determinados casos, uno de los componentes se fundirá,
35 mientras que los otros podrán disolverse en el primero, con lo que podrá formarse una mezcla fundida, que al enfriarse, podrá formar una dispersión sólida que presente propiedades de disolución ventajosas. La mezcla y el calentamiento podrán llevarse a

cabo en dispositivos apropiados, por ejemplo, en dispositivos mezcladores que comprendan camisas dentro de las cuales pueda aplicarse calor.

Un método preferido para producir una formulación de acuerdo con la presente invención comprende

- 5 (a) combinar uno o más agentes activos, uno o más modificadores del pH y uno o más copolímeros injertados;
- (b) calentar la combinación hasta obtener una mezcla fundida homogénea;
- (c) hacer pasar la mezcla fundida obtenida a través de una o más toberas; y
- (d) permitir que la mezcla fundida se solidifique, de manera tal de obtener un producto
- 10 disperso sólido.

Los pasos (a) a (c) pueden llevarse a cabo en uno o más aparatos apropiados para cada propósito, por ejemplo, en un extrusor de cualquier tipo. Preferiblemente, la combinación se mezcla en la sección correspondiente de un extrusor.

- 15 Los extrusores son dispositivos conocidos. Están compuestos por una sección de alojamiento que está dividida en diversos compartimientos longitudinales. En la parte anterior, los extrusores suelen presentar una abertura a través de la cual pueden introducirse, en el contexto de la presente invención, los uno o más agentes activos, los uno o más modificadores del pH y los uno o más copolímeros injertados, así como cualquier otro componente, como es el caso de los aditivos que se describen en la
- 20 presente. Usualmente, hay una tolva asociada a la abertura que se ha mencionado, merced a la cual puede facilitarse la introducción de los ingredientes, que usualmente toman la forma de polvos, en la sección de alojamiento del extrusor. La sección de alojamiento suele desembocar en un molde, desde el cual suele salir la dispersión resultante.

- 25 Los extrusores tienden a comprender al menos un eje rotativo. Como alternativa, pueden comprender dos o hasta seis ejes rotativos, los cuales pueden rotar en el mismo sentido o en sentidos opuestos. Puede haber elementos de procesamiento interconectados dispuestos en los ejes rotativos adyacentes.

- 30 En este contexto, cada uno de los ejes puede comprender diversos elementos de procesamiento en una disposición axial consecutiva, que pueden definir la sección a través de la cual se introducen los ingredientes, la sección a través de la cual se obtiene el producto, al menos una sección donde puede llevarse a cabo la mezcla y una sección de descarga. La sección a través de la cual se introducen los ingredientes y la sección a través de la cual se obtiene el producto tienden a localizarse en la porción anterior del
- 35 extrusor, cerca de la tolva, la al menos una sección donde puede llevarse a cabo la mezcla suele estar localizada detrás de la sección a través de la cual se introducen los ingredientes, y la sección de descarga tiende a estar localizada hacia el extremo posterior del extrusor, cerca de la abertura de descarga correspondiente. El término "posterior", tal

como se lo emplea en la presente, hace referencia a la localización hasta donde se dirige el material a través del extrusor.

Los elementos de procesamiento que se encuentran en la sección a través de la cual se introducen los ingredientes, en la sección a través de la cual se obtiene el producto y en la sección de descarga pueden estar compuestos por elementos con forma de tornillos. Preferiblemente, estos elementos con forma de tornillos forman un tornillo sin fin que está orientado de manera uniforme hacia la sección a través de la cual se introducen los ingredientes, con lo que evidentemente puede facilitarse la introducción de los ingredientes en forma de polvo en el extrusor y su transporte hasta el extremo posterior.

En la al menos una sección donde puede llevarse a cabo la mezcla, el material que se desea procesar se homogeniza por medios apropiados, para lo cual puede haber elementos del tipo de los álabes o bloques de mezcla presentes. Estos bloques de mezcla pueden tomar la forma de levas dispuestas en un ángulo apropiado, que pueden presentar caras perpendiculares a la dirección en la que fluyen los ingredientes a través del extrusor. Como alternativa, la al menos una sección donde puede llevarse a cabo la mezcla puede comprender uno o más elementos de procesamiento adicionales que también pueden ser útiles para realizar la mezcla de los ingredientes, y que por ejemplo, pueden tomar la forma de tornillos, lo que evidentemente implica que los elementos tienen el aspecto de un tornillo, pero que ha sido modificado para posibilitar el transporte de los ingredientes a través del extrusor. Estos elementos pueden girar en el sentido positivo u horario o en el sentido negativo o antihorario, aunque también se contempla la posibilidad de que haya una combinación de elementos que giren en los dos sentidos. Un elemento de mezcla preferido podrá tomar la forma de un tornillo, que podrá estar compuesto por diversas porciones anulares concéntricas y por ranuras continuas que solamente estarán interrumpidas por las porciones anulares. Ventajosamente, el elemento de mezcla podrá comprender porciones en forma de tornillos entre las porciones anulares, en una disposición tal que pueda producirse un incremento en la presión que sea útil para transportar los ingredientes a través del espacio anular que pueda haber entre la sección de alojamiento y las porciones anulares del extrusor.

El eje del extrusor también podrá comprender una o más secciones que giren en sentidos contrarios, que preferiblemente podrán estar localizadas después de la última sección donde pueda realizarse la mezcla. Estas secciones podrán comprender otros elementos con forma de tornillos que presenten disposiciones diferentes de las que se han descrito, que una vez más sean útiles para seguir transportando los ingredientes a través del extrusor, en presencia de otras modificaciones o en ausencia de ellas. También es posible que los ingredientes sean transportados en una dirección opuesta a la dirección habitual, con el propósito de generar un incremento en la presión y obtener el

grado de mezcla y/o de homogenización deseado. En otras palabras, las una o más secciones que giren en sentidos contrarios podrán ser útiles para modificar el flujo de los ingredientes en el extrusor, por lo que también podrán conocerse como elementos apropiados para ejercer una presión negativa.

5 Las sustancias que se introducen en el extrusor se funden para homogenizarlas y para dispersar el agente activo en la matriz de manera eficiente, o preferiblemente para disolverlo. Según se ha indicado, el término “fusión” hace referencia a la transición desde un estado sólido hasta un estado líquido, lo que también abarca la transición desde un estado vítreo hasta un estado gomoso, donde es posible que uno de los componentes de la combinación se embeba de manera homogénea en los otros. La fusión suele estar basada en la aplicación de suficiente calor para superar el punto de fusión del componente que se desea fundir, que en este caso ha de ser un polímero. En el contexto de la presente invención, la temperatura máxima que puede aplicarse para llevar a cabo la fusión se encuentra en el rango de entre 50°C y 260°C, por ejemplo, entre 100°C y 15 190°C, y preferiblemente no es superior a 160°C, por ejemplo, no es superior a 140°C o no es superior a 120°C. En cualquier caso, la temperatura que se aplique para llevar a cabo la fusión de un producto disperso sólido determinado dependerá de la composición de la mezcla que se desee fundir y extruir. En otras palabras, podrá depender de la cantidad del agente activo que haya en el producto y de su punto de fusión. Al menos 20 parte de la mezcla podrá plastificarse a la temperatura que se alcance. En particular, se alcanzará una temperatura que no dé como resultado la descomposición de ninguno de los componentes de la mezcla que se desee fundir y extruir.

La temperatura de transición al vidrio y la viscosidad de la mezcla que se desee fundir y extruir podrán ajustarse mediante la adición de polímeros termoplásticos 25 apropiados, que por ejemplo, podrán caracterizarse por una temperatura de transición al vidrio elevada, como es el caso de las polivinilpirrolidonas, las hidroxialquilcelulosas o los hidroxialquilalmidones. También podrán ajustarse plastificadores como el propilenglicol o el polietilenglicol 400 para obtener una temperatura de transición al vidrio más baja.

La sección de alojamiento del extrusor podrá calentarse para fundir la mezcla de 30 sustancias que se desee introducir en él. Ha de apreciarse que las temperaturas de trabajo eventualmente serán determinadas en función del tipo de extrusor que se emplee o de la configuración que se seleccione para la operación. Una parte de la energía que se emplee para fundir, combinar o disolver los componentes en el extrusor podrá proveerse mediante el uso de elementos de calentamiento apropiados, aunque la aplicación de 35 fricción y presión sobre los ingredientes en el también podrá ser útil para introducir una energía sustancial en la mezcla que comprenda los ingredientes que se hayan introducido y para contribuir a la formación de una mezcla más homogénea.

Con el objeto de obtener una distribución homogénea y un grado de dispersión suficiente del agente activo, la mezcla fundida podrá mantenerse en la sección de alojamiento caliente del extrusor durante un período de tiempo apropiado.

La fracción extruida que se obtenga a partir del extrusor podrá tener una consistencia entre pastosa y viscosa. Antes de permitir que la fracción extruida se solidifique, podrá dársele cualquier forma que se desee, lo cual podrá realizarse con dos moldes rotativos que presenten cavidades correspondientes. De esta manera, podrán elaborarse tabletas con diversas formas. Si los moldes no presentan cavidades, pueden obtenerse películas. Como alternativa, a la fracción extruida puede dársele la forma deseada por medio de un procedimiento de moldeo por inyección. Aun otra posibilidad puede estar relacionada con la realización de una extrusión de perfil con la fracción extruida, que puede estar seguida por el corte en trozos del producto, antes de la solidificación (en cuyo caso el corte se conoce como un corte caliente) o después de ella (en cuyo caso el corte se conoce como un corte frío).

Opcionalmente, el producto disperso sólido que se obtiene como resultado de la fusión y la extrusión puede triturarse o molerse hasta obtener gránulos, los cuales posteriormente pueden compactarse. En este contexto, la compactación es un proceso en el cual se somete un conjunto de gránulos con una masa determinada a una presión elevada, de manera tal de obtener un producto compacto y poco poroso, por ejemplo, una tableta. Para este propósito, puede recurrirse al uso de una prensa para tabletas, que por ejemplo, puede comprender un molde de acero en dos placas móviles.

Como alternativa, el producto disperso sólido puede obtenerse disolviendo al menos un agente activo que comprende al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de oxígeno o a un átomo de nitrógeno, al menos un modificador del pH farmacéuticamente aceptable y al menos un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable en un solvente apropiado, para luego eliminar el solvente. En este contexto, un solvente apropiado puede ser un solvente orgánico, tal como el etanol, el isopropanol, el n-butanol, el isobutanol, el acetato de etilo, la acetona o la dimetilformamida. Para eliminar el solvente, puede recurrirse a cualquier método apropiado, que puede estar basado en un procedimiento de secado, como es el caso del secado por aspersión, el secado en un lecho fluido, el secado por compresión, el secado a una temperatura supercrítica, la liofilización, el secado al vacío o la evaporación.

En el contexto de una administración oral, las formulaciones de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de cualquier forma de dosificación apropiada, como es el caso de los gránulos, las cápsulas, los pellets, los polvos y las tabletas.

Los gránulos pueden estar compuestos por partículas sólidas pequeñas que pueden obtenerse a partir de formulaciones de acuerdo con la presente invención, cada

una de las cuales puede definirse a su vez como una aglomeración de partículas de polvo. En el procedimiento de compactación en el que se obtienen los gránulos, preferiblemente se emplea un lubricante, como es el caso del polietilenglicol (que por ejemplo, puede tener un peso molecular de entre 1000 y 6000), el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el estearil fumarato de sodio, entre otros. La administración puede realizarse en una sola ocasión, por ejemplo, si se emplean gránulos envasados en una bolsa pequeña (un saché), una bolsa de papel o una botella pequeña, o en más de una ocasión, para lo cual han de emplearse otras formas apropiadas. Sin embargo, las drogas no suelen emplearse en forma de gránulos, sino que éstos tienden a usarse como intermediarios en la manufactura de otras formas, como es el caso de las tabletas, las cápsulas de gelatina dura, otras formas de administración inmediata o las suspensiones de uso oral, que pueden ser el resultado de la disolución de los gránulos en agua.

Cuando las formulaciones de acuerdo con la presente invención toman la forma de cápsulas, éstas suelen comprender dos partes con paredes duras que encierran un núcleo más blando, cuya forma y tamaño pueden variar. También es posible que las formulaciones de acuerdo con la presente invención se introduzcan o se embeban en una matriz compuesta por un polímero apropiado, de manera tal de obtener microcápsulas o microesférulas. Las cápsulas blandas o duras suelen estar compuestas principalmente por gelatina, y las cápsulas duras en particular también tienden a comprender sustancias apropiadas para que tenga lugar una reacción de plastificación, entre las que puede mencionarse el glicerol y el sorbitol. Más aun, las cápsulas de gelatina duras pueden usarse para alojar aquellas formulaciones de acuerdo con la presente invención que se caracterizan por una consistencia sólida, como es el caso de aquellas que inicialmente toman la forma de gránulos, polvos o pellets. Las cápsulas de gelatina blandas pueden resultar particularmente apropiadas para alojar aquellas formulaciones de acuerdo con la presente invención que se caracterizan por una consistencia semisólida, o incluso aquellas formulaciones de acuerdo con la presente invención que se caracterizan por una consistencia líquida y viscosa.

Cuando se dice que las formulaciones de acuerdo con la presente invención toman la forma de pellets, esto implica que toman la forma de gránulos cuyo diámetro varía entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 mm. En este contexto, la distribución del valor diámetro suele ser estrecha, preferiblemente se encuentra en el rango de entre 0,8 y 1,2 mm, y los pellets preferiblemente son redondos.

Las tabletas son preparaciones sólidas que resultan particularmente apropiadas para una administración por vía oral. El término “administración por vía oral”, tal como se lo emplea en la presente, es sinónimo de los términos “administración por vía peroral” y “administración por ingestión”, y en cualquier caso hacer referencia a una forma de administración que da como resultado la absorción o la acción del agente activo en

cuestión en el tracto gastrointestinal. Entre los ejemplos de formas apropiadas para una administración por vía oral, pueden mencionarse las tabletas recubiertas, las tabletas con capas, las tabletas con láminas, las tabletas desde las cuales el agente activo puede liberarse con una modalidad modificada, las tabletas que comprenden matrices, las tabletas efervescentes, las tabletas masticables y las píldoras. Las formulaciones de acuerdo con la presente invención suelen comprender al menos una parte de los excipientes que son necesarios para elaborarlas, como es el caso de los aglutinantes, los rellenos, los deslizantes, los lubricantes o los desintegrantes. De ser necesario las formulaciones de acuerdo con la presente invención que toman la forma de tabletas también pueden comprender otros excipientes apropiados, entre los que pueden mencionarse aquellos excipientes que son útiles precisamente para elaborar las tabletas, como es el caso de los lubricantes o los deslizantes. Entre los ejemplos particulares de excipientes que puede haber en las tabletas de acuerdo con la presente invención, puede mencionarse el talco, la silicona, las grasas animales y las grasas vegetales, especialmente las grasas vegetales hidrogenadas o las grasas vegetales que son sólidas a temperatura ambiente. Evidentemente, las tabletas recubiertas también comprenderán materiales que sean útiles para proveer los recubrimientos, como es el caso de los agentes que son apropiados para generar películas y los agentes que son útiles coadyuvantes para el proceso de recubrimiento propiamente dicho. Las tabletas de acuerdo con la presente invención preferiblemente toman la forma de tabletas recubiertas con azúcar o de tabletas recubiertas con películas.

Los polvos son formas sólidas finamente dispersas que también pueden elaborarse a partir de las formulaciones de acuerdo con la presente invención. Suelen estar compuestos por partículas de menos de 1 mm. Las consideraciones restantes relacionadas con los polvos han de ser similares a las que se han descrito para los gránulos.

Los productos dispersos sólidos que se describen en la presente suelen caracterizarse por una tasa de dispersión más bien elevada de los uno o más agentes activos en los medios acuosos, particularmente en comparación con aquellas dispersiones que no comprenden uno o más modificadores del pH. La liberación de los agentes activos desde los productos dispersos sólidos puede determinarse de acuerdo con lo que se describe en el capítulo correspondiente a la disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 33, 2010), es decir, el capítulo 11. En este contexto, puede emplearse el aparato de acuerdo con la USP 2 (que comprende álabes) y 500 ml de un medio de disolución apropiado, a una temperatura de 37°C y con agitación a una velocidad de 50 rpm. Los uno o más agentes activos ya disueltos pueden detectarse por medio de una HPLC o un procedimiento fotométrico con radiación UV/visible.

La invención se ilustra con mayor detalle a través de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1. Preparación de productos dispersos sólidos mediante el uso de un aparato de DSC (caloría de barrido diferencial)

5 Se pesó la cantidad apropiada de un agente activo determinado (ácido fenofíbrico o naproxeno), de un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable (Soluplus®) y de un modificador del pH farmacéuticamente aceptable (citrato de trisodio, carbonato de sodio, óxido de magnesio o ácido cítrico) y se la colocó en un recipiente apropiado para alojar
10 muestras, de manera tal de obtener muestras caracterizadas por un peso total de aproximadamente 200 mg. Después de agregar entre aproximadamente 0,50 y aproximadamente 0,75 ml de tetrahidrofuranio, cada una de las muestras se agitó durante 2 horas. Se aplicaron unas pocas gotas de agua desionizada sobre las muestras que comprendían carbonato de sodio o citrato de trisodio para facilitar la disolución del
15 modificador del pH. Luego se evaporaron las muestras ya desecadas al vacío, a temperatura ambiente, de modo tal de obtener películas dispersas sólidas. Se recolectaron porciones de aproximadamente 70 mg de cada una de las películas dispersas sólidas, se las colocó en una plancha de aluminio apropiada para poner en práctica una DSC de 160 µl y se llevó a cabo un calentamiento hasta alcanzar una
20 temperatura de 154°C, con una velocidad de calentamiento de 3°C/minuto. De esta manera, se obtuvieron películas dispersas sólidas con una forma cilíndrica.

Ejemplo 2. Preparación de productos dispersos sólidos por medio de una fusión combinada con una extrusión a una temperatura elevada

 Se pesó la cantidad apropiada para cada muestra de un agente activo
25 determinado (ácido fenofíbrico o naproxeno), de un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable (Soluplus®, de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania) y de un modificador del pH farmacéuticamente aceptable (citrato de trisodio, carbonato de sodio, óxido de magnesio o ácido cítrico) y se la combinó con 1% en peso de Aerosil. Las mezclas resultantes se
30 sometieron a un procesamiento que estuvo basado en una reacción de fusión combinada con una extrusión a una temperatura elevada, mediante el uso de un extrusor que presentó una temperatura Z1 de 110°C, una temperatura Z2 de 170°C y una temperatura Z3 de 170°C.

Ejemplo 3. Capacidad de dispersión de diversos productos dispersos sólidos

35 Se prepararon diversos productos dispersos sólidos con ácido fenofíbrico y Soluplus®, con la adición de citrato de trisodio como modificador del pH o sin él. La composición de los productos dispersos sólidos que se obtuvieron se detalla en la tabla 1.

La capacidad de dispersión de estos productos dispersos sólidos se determinó en agua desionizada a temperatura ambiente.

Tabla 1. Composición de los productos dispersos sólidos

	Producto de referencia	Producto N° 1	Producto N° 2
Ácido fenofíbrico	10% en peso	10% en peso	10% en peso
Soluplus®	90% en peso	88% en peso	85% en peso
Citrato de trisodio	-	2% en peso	5% en peso

Si bien los productos N° 1 y N° 2 se dispersaron por completo después de 4 horas y después de 0,5 horas, respectivamente, el producto de referencia todavía no se había dispersado después de 24 horas.

Ejemplo 4. Liberación de las drogas desde diversos productos dispersos sólidos

Se prepararon diversos productos dispersos con ácido fenofíbrico o naproxeno y Soluplus®, con la adición de un modificador del pH que se seleccionó entre el ácido cítrico, el carbonato de sodio y el óxido de magnesio o sin él. Se tomó una muestra cilíndrica de 70 mg de cada uno de los productos dispersos sólidos resultantes y se la colocó en un recipiente que comprendía 75 ml de agua desionizada o de un amortiguador a base de fosfato (con un pH de 6,8). El recipiente fue centrifugado en un dispositivo Heidolph, a una velocidad de 250 rpm y a una temperatura de 37°C. A intervalos de tiempo regulares, se tomó una muestra de 500 µl de cada solución, se la diluyó con metanol y se analizó la cantidad de la droga diluida que contenía, sobre la base de una espectroscopia UV que se llevó a cabo en un aparato Shimadzu 1800, operado con radiación UV/visible.

En todas las muestras que comprendieron un modificador del pH, se observó que la droga se liberó a una velocidad mayor que en las muestras que no comprendieron modificadores del pH (véanse las figuras 1-8).

TRATADO EN MATERIA DE COOPERACIÓN DE PATENTES - PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado en Materia de Cooperación de Patentes)

(Artículo 36 y Norma 70 del PCT)

Referencia del solicitante o agente: M/52284-PCT	PARA MAYOR INFORMACIÓN – Favor referirse al formulario PCT/IPEA/416	
Número de solicitud internacional: PCT/EP2012/068661	Fecha de presentación internacional: 21/09/2012	Fecha de la prioridad: 26/09/2011
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: INV. A61K47/02		
Solicitante: ABBOTT GMBH & CO. KG		
1. El presente informe es el informe preliminar internacional sobre patentabilidad preparado por la autoridad examinadora preliminar internacional conforme al artículo 35 y transmitido al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. El presente informe consta de un total de <u>8</u> páginas, incluida esta carátula. 3. El presente informe contiene ANEXOS, los cuales comprenden: a. (x) (<i>enviado al solicitante y a la Oficina Internacional</i>) un total de <u>7</u> páginas, a saber: (x) Páginas de la memoria descriptiva, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y/o páginas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que hayan sido superpuestas o canceladas y cualquier carta que acompañe la documentación (ver Normas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y Artículo 607 de las Instrucciones Administrativas).		
4. El presente informe contiene comentarios con respecto a los siguientes puntos: (x) Casillero Nro. I - Fundamento del informe (x) Casillero Nro. III – No se emite una opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial (x) Casillero Nro. V – Declaración fundamentada conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan la declaración (x) Casillero Nro. VII – Determinados defectos de la solicitud internacional (x) Casillero Nro. VIII – Determinadas observaciones sobre la solicitud internacional [Otros casilleros en blanco]		
Fecha de presentación del pedido: 18/07/2013	Fecha en que se terminó el presente informe: 4/12/2013	
Nombre y dirección postal de la autoridad examinadora preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: 49 89 2399 -0 Fax: 49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado: Kollmannsberger, M Teléfono: 49 89 2399-7364	

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Número de solicitud internacional: PCT/EP2012/068661

Casillero Nro. I - Fundamento del informe

1. Con respecto al **idioma**, el presente informe se basa en (x) la solicitud internacional en el idioma en que se presentó.

2. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional, este informe se basa en: *(las páginas de reemplazo que fueron entregadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación de acuerdo con el artículo 14 se refieren en este informe como “presentadas originalmente” y no están anexadas)*:

Memoria descriptiva: Páginas 1 a 17 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones: Cantidad: 1 a 19 presentadas con el pedido de examen preliminar internacional

Hojas de dibujos: 1/8 a 8/8 como se presentaron originalmente

[Otros puntos en blanco]

Casillero Nro. III – No se emite una opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

1. No se examinó si la presente invención es aparentemente novedosa, implica actividad inventiva (no es obvia) o tiene aplicación industrial con respecto a:

(x) la reivindicación Nro. 19

Porque:

(x) la memoria descriptiva, reivindicaciones o dibujos (*indicar los elementos específicos a continuación*) o dicha reivindicación 19 no es clara por lo tanto no puede emitirse una opinión valedera (aclarar):

Ver página aparte

(x) ver página aparte para más detalles

Casillero Nro. V – Declaración fundamentada conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan la declaración

1. Declaración

Novedad: No: Reivindicaciones: 1 a 18

Actividad Inventiva: No: Reivindicaciones: 1 a 18

Aplicación Industrial: Sí: Reivindicaciones: 1 a 18

2. Citas y explicaciones (norma 70.7):

Ver página aparte

Casillero Nro. VII – Determinados defectos de la solicitud internacional

Se advirtieron los siguientes defectos en la forma o en el contenido de la solicitud internacional:

Ver página aparte

Casillero Nro. VIII – Determinadas observaciones sobre la solicitud internacional

Se efectúan las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, memoria descriptiva y dibujos o acerca del sustento en la memoria descriptiva de las reivindicaciones:

Ver página aparte

Referencia al punto III: No se emite una opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial

El alcance de la reivindicación 19 es tan poco claro (artículo 6 del PCT) que no se puede establecer una comparación razonable con el arte previo.

Las composiciones definidas en la reivindicación 19 son conocidas, tanto las que contienen el modificador de pH como las que no. Las composiciones que contienen el modificador de pH presentan índices mejorados de dispersión/liberación y fueron agregados en algún momento a estas composiciones. La reivindicación 19 está redactada como una reivindicación de uso, pero no queda claro cuál es la actividad que realmente cubre esta reivindicación y si esta actividad no estaba ya cubierta por el arte previo.

Referencia al punto V: Declaración fundamentada conforme al Artículo 35(2) con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan la declaración

1. Arte previo

1.1 Se hace referencia a los siguientes documentos, la numeración será agregada en el resto del procedimiento

D1 WO2011/064111 A1 (BASF SEC[DE]; DJURIC DEJAN [DE]; KOLTER KARL [DE]; HERTING MICHAEL GER) 3 de junio de 2011 (3-06-2011)

D2 WO2010/034688 A2 (BASF SE [DE]; MEYER-BOEHM KATHRIN [DE]; DOBRAWA RAINER [DE]; MASCHKE A) 1 de abril de 2010 (1-04-2010)

D3 WO 2010/112489 A2 (BASF SE [DE]; MEYER-BOEHM KATHRIN [DE]; DOBRAWA RAINER [DE]; FISCHER S) 7 de octubre de 2010 (7-10-2010)

D4 WO 2011/063164 A2 (STEADY SLEEP RX CO INC [US]; CARLEY DAVID [US]; LETENDRE PETER [US]; F) 26 de mayo de 2011 (26-05-2011)

D5 WO 2011/101352 A2 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; BREITENBACH JOERG [DE]; LIEPOLD BERND [DE];) 25 de agosto de 2011 (25-08-2011)

1.2 El siguiente documento no fue citado en el informe de búsqueda internacional. Se envió copia al solicitante:

D6 SANTOSH KUMAR UPADHYAY, SYED MASHHHOOD ALI:

“Solution structure of Loperamide and .beta.-cyclodextrin inclusion complexes using NMR spectroscopy”,

JOURNAL OF CHEMICAL SCIENCES,

vol. 121, nro. 4, July 2009 (2009-07), páginas 521-527,

ISSN: 0253-4134

1.3 En los siguientes párrafos las referencias a los documentos citados anteriormente se refieren a las partes indicadas en el informe de búsqueda internacional a menos que se especifique lo contrario.

2. Novedad

La objeción por falta de novedad debe mantenerse inclusive para el pliego modificado.

2.1 Todos los documentos D1-D4 divulgan dispersiones sólidas de ingredientes activos en polímeros de acuerdo con (b) de la presente reivindicación 1 (por ej. Soluplus®).

2.2 Los ingredientes activos presentan unidades que pueden operar como donantes de enlaces de hidrógeno (por ej. grupos amino, grupos hidroxilo) o unidades que pueden operar como donantes de protones (por ej. ácidos, ácidos que comprenden grupos CH), ver por ejemplo el listado de las páginas 7-8 del D1, las páginas 8-9 del D2 etc. Se hace notar que la mayoría de los ingredientes farmacéuticamente activos tienen esos grupos funcionales.

2.3 Estas dispersiones sólidas también contienen ingredientes que modifican el pH en solución acuosa (requerimiento (c) de la reivindicación 1 actual).

2.4 En particular, los documentos citados mencionan lo siguiente:

2.4.1 El D1 divulga en forma general que las películas poliméricas que contienen los ingredientes activos pueden contener asimismo agentes acidificantes (página 5, líneas 34-35). Los ejemplos 2 y 16 divulgan la loperamida, la cual presenta un grupo OH en la molécula y una solubilidad en agua de 0,00837 g por 100 ml (ver el D6). El ejemplo 2 contiene docusato sódico y el ejemplo 16 ácido tartárico, ambos de los cuales influyen sobre el pH.

El ejemplo 6 divulga una composición que comprende naproxeno (ver la reivindicación 7 actual) y Kollidon 30. El Kollidon 30 contiene grupos pirrolidona que tienen un nitrógeno básico que influye sobre el pH.

Además de la divulgación general de agentes acidificantes e ingredientes activos, el D1 también contiene divulgaciones específicas de la combinación reivindicada en la reivindicación 1.

El D1 divulga asimismo procedimientos de extrusión por fusión en caliente (página 4).

2.4.2 El D3 divulga que las dispersiones sólidas pueden prepararse mediante extrusión por fusión en caliente y que los ingredientes activos pueden ser escasamente solubles (ver páginas 8-9). Las dispersiones pueden contener adicionalmente óxidos, carbonatos de fosfatos de magnesio, aluminio, calcio etc. (ver la página 9 línea 37 en adelante) todos los cuales son modificadores básicos del pH. El ejemplo 7 contiene SLS que tiene un efecto sobre el pH y felodipina que es prácticamente insoluble en agua y tiene un grupo NH en la molécula (protón/unidad que puede operar como donante de enlace de hidrógeno).

2.4.3. El D4 divulga (ver el ejemplo 19) una dispersión sólida de Dronabinol (que contiene, por ej., un grupo hidroxilo), Soluplus, estearato de magnesio (básico) y Kollidon SR (ácido). Estos ingredientes se combinan íntimamente (cf. la reivindicación 16 actual) antes de comprimirlos en una pastilla. Se argumentó que los agentes modificadores del pH se agregan recién luego del secado por aspersión de la solución del ingrediente farmacéuticamente activo/polimérica. Sin embargo, de acuerdo con la reivindicación 16 actual las composiciones pueden obtenerse “combinándose íntimamente”. Esto sucede en el D4. Por lo tanto debe asumirse que las composiciones de D4 están incluidas en las presentes reivindicaciones.

2.5 El D2 divulga que las dispersiones solidas como están definidas en los ejemplos pueden contener adicionalmente agentes acidificantes o compuestos amortiguadores (página 4 líneas 24-28). En particular, se mencionan el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido ascórbico etc. (pagina 6, líneas 13-19).

Estas dispersiones se obtienen, por ejemplo, por sinterización de granulación a través de un extrusor.

Sin embargo, los ingredientes activos mencionados en el D2 (ver ejemplo 4) no parecen contener unidades que pueden operar como donantes de enlaces de hidrógeno o donantes de protones.

2.6 Las reivindicaciones 1-18 no son, por lo tanto, novedosas frente a los documentos D1, D3 y D4.

3 Actividad Inventiva

Dado que ninguna de las reivindicaciones contiene materia novedosa tampoco cumplen con el requisito de actividad inventiva.

En forma general, se hace notar lo siguiente:

La presente solicitud se basa aparentemente en el hallazgo de que la presencia de un modificador del pH mejora las propiedades de liberación de determinados ingredientes biológicamente activos en formulaciones basadas en polímeros Soluplus®. Esto se demostró para diferentes aditivos ácidos y básicos en el ejemplo 4.

Aparentemente, ninguno de los documentos citados propone agregar compuestos que tienen propiedades modificadoras del pH para mejorar la cinética de liberación. Sin embargo, las reivindicaciones están redactadas de una forma que no les otorga novedad frente al arte previo (ver lo anteriormente mencionado).

Referencia al punto VII – Determinados defectos sobre la solicitud internacional

Contrario a lo que establece la Norma 5.1 (a)(ii) del PCT, los antecedentes relevantes divulgados en D1-D5 no están mencionados en la memoria descriptiva ni tampoco están identificados estos documentos.

Referencia al punto VIII – Determinados observaciones a la solicitud internacional

Las definiciones “unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno” y “unidad donante de protón” que se utilizan en la reivindicación 1 no son claras (Artículo 6 del PCT).

Dependiendo del compañero, muchos grupos pueden actuar como unidades que pueden operar como donantes de enlaces de hidrógeno. Se hace notar que, por ejemplo, el fenofibrato (D2, D3) tiene un átomo de hidrógeno unido en posición alfa a un grupo de oxígeno éster y el itraconazol y la cinarizina (D4) tienen átomos de hidrógeno unidos en posición alfa a los átomos de oxígeno y/o nitrógeno electronegativos. Estos átomos de hidrógeno pueden participar en los enlaces de hidrógeno dependiendo de la naturaleza del aceptor.

Se deben utilizar definiciones apropiadas tomadas de la memoria descriptiva (ver página 3).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Patentanwälte Reitstötter Kinzebach
Sternwartstr. 4
81679 München
ALLEMAGNE

Patentanwälte
Reitstötter, Kinzebach & Part.

Eing. 06. Dez. 2013

Sternwartstr. 4 D-81679 München

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04.12.2013

Applicant's or agent's file reference
M/52284-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/068661

International filing date (day/month/year)
21.09.2012

Priority date (day/month/year)
26.09.2011

Applicant
ABBOTT GMBH & CO. KG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Christensen, Jette

Tel. +49 89 2399-8052



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference M/52284-PCT	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416	
International application No. PCT/EP2012/068661	International filing date (day/month/year) 21.09.2012	Priority date (day/month/year) 26.09.2011
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K47/02		
Applicant ABBOTT GMBH & CO. KG		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>7</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand	Date of completion of this report	
18.07.2013	04.12.2013	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Kollmannsberger, M Telephone No. +49 89 2399-7364 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/068661

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-17 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 filed with the demand for preliminary international examination

Drawings, Sheets

1/8-8/8 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 19

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 19 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13~~ter~~.1(a) or (b) and 13~~ter~~.2.
☒ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/068661

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The scope of claim 19 is so unclear (Art. 6 PCT) that no reasonable comparison with the prior art can be carried out.

The compositions defined in claim 19 are known, the ones containing the pH modifier as well as the ones without. The compositions containing the pH modifier will have improved dispersion/release rates and they have been added at some point to these compositions. Claim 19 is drafted as a use claim but it is not clear which activity is actually covered by this claim and whether this is an activity not carried out in the prior art.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

1.1 Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

D1 WO 2011/064111 A1 (BASF SE [DE]; DJURIC DEJAN [DE]; KOLTER KARL [DE]; HERTING MICHAEL GER) 3 June 2011 (2011-06-03)

D2 WO 2010/034688 A2 (BASF SE [DE]; MEYER-BOEHM KATHRIN [DE]; DOBRAWA RAINER [DE]; MASCHKE A) 1 April 2010 (2010-04-01)

D3 WO 2010/112489 A2 (BASF SE [DE]; MEYER-BOEHM KATHRIN [DE]; DOBRAWA RAINER [DE]; FISCHER S) 7 October 2010 (2010-10-07)

D4 WO 2011/063164 A2 (STEADY SLEEP RX CO INC [US]; CARLEY DAVID [US]; LETENDRE PETER [US]; F) 26 May 2011 (2011-05-26)

D5 WO 2011/101352 A2 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; BREITENBACH JOERG [DE]; LIEPOLD BERND [DE];) 25 August 2011 (2011-08-25)

- 1.2 The following document was not cited in the international search report. A copy of the document has been forwarded to the applicant:

D6 SANTOSH KUMAR UPADHYAY, SYED MASHHHOOD ALI:
"Solution structure of Loperamide and .beta.-cyclodextrin inclusion
complexes using NMR spectroscopy",
JOURNAL OF CHEMICAL SCIENCES,
vol. 121, no. 4, July 2009 (2009-07), pages 521-527,
ISSN: 0253-4134

- 1.3 In the following paragraphs references to the above documents relate to the parts indicated in the search report unless specified otherwise.

2 Novelty

The novelty objection must be maintained also for the amended claim set.

- 2.1 All of D1-D4 disclose solid dispersions of active ingredients in polymers according to (b) of present claim 1 (e. g. Soluplus®).
- 2.2 The active ingredients have hydrogen bond donor moieties (e. g. amino groups, hydroxyl groups etc.) or proton donor moieties (e. g. acids, CH acidic groups), see e. g. list on page 7/8 of D1, pages 8/9 of D2 etc. It is noted that the majority of pharmaceutically active ingredients have such functional groups.
- 2.3 These solid dispersions also contain ingredients that modify the pH in aqueous solution (requirement (c) of present claim 1.
- 2.4 In particular the following is mentioned in the cited documents:
- 2.4.1 D1 discloses generally that the polymer films containing the active ingredients may additionally contain acidifying agents (page 5 lines 34/35).
- Examples 2 and 16 disclose loperamide which has an OH group in the molecule and a water solubility of 0.00837 g/100 ml (see D6). Example 2 contains docusate sodium and example 16 tartaric acid, both of which will influence the pH.
- Example 6 discloses a composition comprising naproxen (see present claim 7) and Kollidon 30. Kollidon contains pyrrolidone groups which have a basic nitrogen and will influence the pH.

Apart from the general disclosure of acidifying agents and active ingredients D1 thus also contains specific disclosures of the combination claimed in claim 1.

D1 also discloses hot melt extrusion processes (page 4).

2.4.2 D3 discloses that solid dispersions may be prepared by hot melt extrusions and that the active ingredients may be sparingly soluble (see pages 8/9). The dispersions may additionally contain oxides, carbonates or phosphates of magnesium, aluminium, calcium etc (see page 9 lines 37ff) all of which are basic pH modifiers. Example 7 contains SLS which will have an effect on pH and Felodipin which is practically insoluble in water and has an NH group in the molecule (proton/hydrogen bond donor moiety).

2.4.3 D4 discloses (see example 19) a solid dispersion of Dronabinol (containing e. g. a hydroxyl group), Soluplus, magnesium stearate (basic) and Kollidon SR (acidic). These ingredients are intimately blended (cf. present claim 16) before compressing them into a tablet. It has been argued that the pH modifying agents are added only after the spray drying of the API/polymer solution. However, according to present claim 16 claimed compositions can be obtained by "intimately blending" the ingredients. This is done in D4. it must thus be assumed that the compositions of D4 are included in the present claims.

2.5 D2 discloses that the solid dispersions as defined in the examples may additionally contain acidifying agents or buffering compounds (page 4 lines 24-28). In particular, citric acid, tartaric acid, ascorbic acid etc. are mentioned (page 6 lines 13-19).

The dispersions are obtained by e. g. sintering granulation via an extruder (page 4).

However, the active ingredients mentioned in D2 (see example 4) do not appear to contain any hydrogen bond or proton donor moieties.

2.6 Claims 1-18 are thus not novel over D1, D3 and D4.

3 Inventive step

Since none of the claims defines novel subject-matter also an inventive step is lacking.

Generally, the following is noted:

The present application is apparently based on the finding that the presence of the pH modifier improves the release properties of certain biologically active ingredients in formulations based on the Soluplus® polymers. This has been shown for different acidic and basic additives in example 4.

It does not appear that any of the cited documents propose to add compounds having pH modifying properties in order to improve the release kinetics of these .

However, the claims are drafted in such a way that they are not novel over the prior art (see above).

Re Item VII

Certain defects in the international application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D5 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The definitions "hydrogen bond donor moiety" and "proton donor moiety" used in claim 1 are unclear (Art. 6 PCT).

Depending on the partner, many groups may act as hydrogen bond donor moiety. it is noted that e. g. fenofibrate (D2, D3) has a hydrogen atom attached in alpha position to an ester oxygen group, and itraconazole and cinnarizine (D4) have hydrogen atoms attached in alpha position to electronegative oxygen and/or nitrogen atoms. Such hydrogen atoms may well be involved in hydrogen bonding depending on the nature of the acceptor.

Suitable definitions taken from the description (see page 3) should be used instead.

Reitstötter ♦ Kinzebach

PATENTS • TRADEMARKS • DESIGNS

Reitstötter Kinzebach • Postfach 86 06 49 • D-81633 München

European Patent Office
- RO, ISA -

80298 Munich

München, 18.07.2013

International Patent Application No. PCT/EP2012/068661
Abbott GmbH & Co. KG
Our Reference: M/52284-PCT

**In Response to the Written Opinion of the International Searching
Authority dated November 28, 2012:**

I. Documents and Request

Enclosed, we submit replacement pages 18-20 with an amended set of claims 1 to 19.

It is respectfully requested to start the International preliminary examination on the basis of said replacement pages together with description pages 1-17 and drawing sheets 1/4 to 4/4 as originally filed.

To assist the International Preliminary Examination Authority, we attach a marked-up copy of the replacement pages showing all amendments made to the original claims.

To further the prosecution of the present application, it is suggested that the Examiner contacts the undersigned by telephone prior to drawing up the International Preliminary Report on Patentability in case there are any remaining objections.

Patentanwälte
European Patent and
Trademark Attorneys
Dr. Peter Riedl
Dr. Georg Schweiger
Dr. J. Uwe Müller
Dr. Wolfgang Thalhammer
Dr. Michael Pohl *
Dr. Thomas Wolter
Andreas Rabe
Dr. Jens Wortmann *
Dr. Andreea
Schuster-Haberhauer *
Dr. Ulrike Schubert
Dr. Hedwig Kern *
Dr. Werner Kinzebach (2010)

Rechtsanwältin
Katja Kinzebach

München
Sternwartstraße 4
D-81679 München
Telefon: +49 89/99 83 97-0
Telefax: +49 89/98 73 04

* **Ludwigshafen**
Ludwigsplatz 4
D-67059 Ludwigshafen
Telefon: +49 621/591 39-0
Telefax: +49 621/62 84 41

office@kinzebach.de
www.kinzebach.de

18/07/2013

Reitstötter ♦ Kinzebach

PATENTS · TRADEMARKS · DESIGNS

II. Amendments

Claim 1 is based on original claim 1. The active agent has been specified to be selected from pharmaceutically active agents, cosmetically active agents and nutritional supplements (cf. page 4, lines 1-3). Further, the active agent has been defined to be a compound with a solubility in water of 0.01 g/100 ml or less (cf. page 4, lines 5-8).

Claims 2-14 correspond to original claims 2-6 and 8-15.

New claim 15 is directed to a formulation of claims 1-14 that is further defined by the feature disclosed on page 8, ll. 32-34.

Claims 16-18 are identical with original claims 16-18.

New claim 19 refers to the use of a pharmaceutically acceptable pH modifier for increasing the dispersion rate of a solid dispersion product in an aqueous medium and for increasing the release rate of an active agent from said solid dispersion product into an aqueous medium (cf. page 15, ll. 12-14).

III. Clarity

According to the International Search Opinion, the terms "active agent" and "pH modifier" render the scope of claim 1 unclear.

In the current claims, the active agent is a pharmaceutically active agent, cosmetically active agent or nutritional supplement. A "pH modifier" is understood by the skilled person to be a compound capable of creating an alkaline or acidic environment when dissolved in water (cf. page 3, ll. 1-3). Thus, said term has a clearly defined meaning in the art that is not impaired by the fact that some pH modifiers have previously been used as fillers.

The claimed subject-matter is therefore clearly defined.

IV. Novelty

According to the International Search Opinion, documents D1 to D4 anticipate the subject matter of original claims 1-18.

We respectfully disagree because none of the cited prior art documents discloses the particular combination of elements characterizing the formulation of the present invention.

The inventors have found that solid dispersions of active agents in polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol graft copolymers have a low dispersibility in aqueous media

Reitstötter ♦ Kinzebach

PATENTS • TRADEMARKS • DESIGNS

and an impaired release and bioavailability of the active agent if said active agent has hydrogen bond donor moieties or proton donor moieties. Further, the inventors have found that this problem can be solved by incorporating a pH modifier into the solid dispersion product and that such addition of pH modifier is particularly useful for water insoluble or poorly water soluble active agents. Accordingly, the claimed formulation is characterized by the combination of such particular types of active agents and graft copolymers with a pH modifier.

D1 is concerned with film-like pharmaceutical dosage forms comprising amphiphilic copolymers such as a copolymer of N-vinyl caprolactam, vinylacetate and polyether, one or more active substances, and optionally further pharmaceutical excipients. Document D1 describes a large number of active substances which may be incorporated in the film-like dosage forms. Most of these substances are not structurally defined but only by their biological activity or medical application. Many of the specific active agents listed in D1 do not have a hydrogen bond donor moiety or a proton donor moiety, for example nicotine, dicyclomine, diphenhydramine, chlorpheniramine (cf. page 8, ll. 3-12), itraconazole, cinnarizine, and loratadine (cf. examples 5, 7, 12 and 14). There is nothing in D1 indicating that active substances having a hydrogen bond donor moiety or a proton donor moiety may be preferred for any reason. Acidifying agents are only one type of pharmaceutical excipient among the long list of excipients provided on pages 5, 6 and 7, and are not described as being preferred. The general description of the dosage forms of D1 therefore does not provide a clear and unambiguous disclosure of the specific combination of ingredients characterizing the claimed subject-matter. Likewise, the claimed subject-matter is not anticipated by the exemplary formulations of D1. Said formulations lack a pH modifier, include active substances which lack a hydrogen bond donor moiety or proton donor moiety (e.g. itraconazole, cinnarizine and loratadine) or have a solubility in water of more than 0.01 g/100 ml (e.g. loperamide and famotidine).

D2 relates to the use of water soluble or water dispersible copolymers for preparing compositions comprising solid active ingredients. However, the active ingredients described in D2 (fenofibrate, itraconazole and cinnarizine; cf. page 10, example 4) are compounds lacking a hydrogen bond donor moiety or proton donor moiety. Moreover, acidifying agents are described in D2 only as one option among several pharmaceutical excipients which may (or may not) be used. Thus, like D1, D2 does not provide a clear and unambiguous disclosure of the specific combination of ingredients characterizing the claimed formulation.

D3 is concerned with a method for producing copolymer-based preparations of substances which are poorly soluble in water. D3 mentions compounds which are pH modifiers, but it does not disclose a solid dispersion product comprising such pH modifier together with an active agent having at least one hydrogen bond donor moiety or proton donor moiety. Please note that fenofibrate, an active agent used in several examples of D3, does not have a hydrogen bond donor moiety or proton donor moiety.

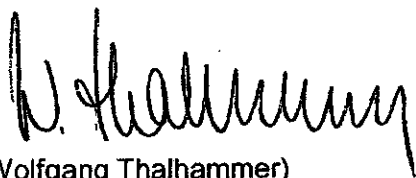
Reitstötter ♦ Kinzebach

PATENTS • TRADEMARKS • DESIGNS

D4 describes formulations of cannabinoids. Example 19 of D4 describes a solid dispersion product based on a polyvinylcaprolactam polyvinylacetate polyethylenglycol graft copolymer (Soluplus) comprising dronabinol. The tablet prepared from said solid dispersion product also comprises magnesium stearate and Kollidon SR which the International Search Opinion considers to be pH modifiers. However, these compounds are only added after the preparation of the solid dispersion product as a spray dried powder. Magnesium stearate and Kollidon SR are added in preparation for roller compaction, where the spray-dried powdery solid dispersion product is formed into granulates. In such method step, magnesium stearate can serve as a lubricant, anti-adherent and/or glidant to reduce the mechanical stress (cf. paragraphs [00132] and [00135]), and Kollidon SR can serve as a binder for the compacted spray dried powder (cf. paragraph [00126]). The mere blending of such compounds with the solid dispersion product in a tumbler does not result in an intimate interaction of the compounds with the active ingredient (dronabinol) dispersed in the polyvinylactam polyvinylacetate poly(alkylene glycol graft copolymer (Soluplus). However, such intimate interaction is essential for the particular technical effect of the claimed invention.

The formulation of present claims 1-15 is therefore novel over the cited prior art. The same applies to the method of claims 16-18 for producing the novel formulation and to the use of claim 19.

As acknowledged in the International Search Opinion, the claimed subject-matter also involves an inventive step.



(Wolfgang Thalhammer)

US/gz

Enclosures:

Replacement pages 18-20 (claims 1-19)

Marked-up copy of replacement pages

CLAIMS

1. A formulation comprising a solid dispersion product comprising
 - (a) an active agent having at least one of a hydrogen bond donor moiety and a
5 proton donor moiety,
 - (b) a pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer, and
 - (c) a pharmaceutically acceptable pH modifier;wherein the active agent is selected from pharmaceutically active agents, cosmeti-
10 cally active agents and nutritional supplements, and is a compound with a solubility in water at 25°C and pH 7.0 of 0.01 g/100 ml or less.
2. The formulation of claim 1, wherein the active agent has at least one hydrogen
15 bond donor moiety.
3. The formulation of claim 2, wherein the hydrogen bond donor moiety is selected from primary amino, secondary amino, hydroxy, carbamoyl, thiocarbamoyl, sul-
famoyl, sulfinamoyl and ureido.
- 20 4. The formulation of claim 1, wherein the active agent has at least one proton donor moiety.
5. The formulation of claim 4, wherein the proton donor moiety is selected from or-
ganic acid moieties and CH-acidic moieties.
- 25 6. The formulation of any one of claims 1-5, wherein the active agent is non-ionic.
7. The formulation of claim 1, wherein the active agent is selected from (*RS*)-2-(4-(2-
methylpropyl)phenyl)propanoic acid, 2-{4-[(4-chlorophenyl)carbonyl]phenoxy}-2-
30 methylpropanoic acid and (*2S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic acid.
8. The formulation of any one of claims 1-7, wherein the graft copolymer comprises
 - (i) 10 to 50 wt% poly(alkylene glycol) moieties,
 - (ii) 30 to 80 wt% N-vinyl lactam moieties, and
 - 35 (iii) 10 to 50 wt% vinyl acetate moieties.

M/52284-PCT

9. The formulation of claim 8, wherein the N-vinyl lactam moieties are N-vinylcaprolactam moieties.
- 5 10. The formulation of any one of claims 1-9, wherein the pH modifier is an alkaline pH modifier.
11. The formulation of claim 10, wherein the alkaline pH modifier is selected from basic salts of organic acids and inorganic acids, basic amino acids, metal oxides
10 and metal hydroxides.
12. The formulation of any one of claims 1-9, wherein the pH modifier is an acidic pH modifier.
- 15 13. The formulation of claim 12, wherein the acidic pH modifier is selected from mono-, di- and polybasic carboxylic acids, mono-, di- and poly-sulfonic acids, and acidic salts thereof.
14. The formulation of any one of claims 1-13, comprising 0.5 to 20 wt% of the pH
20 modifier relative to the weight of the solid dispersion product.
15. The formulation of any one of claims 1-14, wherein the sum of components (a), (b) and (c) makes up at least 80% of the solid dispersion product.
- 25 16. A method for producing the formulation of any one of claims 1-15, wherein the active agent having at least one hydrogen bond donor moiety or proton donor moiety, the pharmaceutically acceptable pH modifier and the pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer are intimately
30 ly blended.
17. The method of claim 16, comprising the steps of
- (a) blending the active agent, the pH modifier and the graft copolymer;
- (b) heating the blend to obtain a homogeneous melt;
- (c) forcing the thus obtained melt through one or more nozzles; and
35 (d) allowing the melt to solidify to obtain a solid dispersion product.

18. The method of claim 17, wherein step (b) is carried out in an extruder and the blend is subjected to a mixing action in a mixing section of the extruder.

- 5 19. Use of a pharmaceutically acceptable pH modifier for increasing the dispersion rate of a solid dispersion product in an aqueous medium relative to the dispersion rate of a comparative product in the aqueous medium and
- 10 for increasing the release rate of an active agent from the solid dispersion product into the aqueous medium relative to the release rate of the active agent from the comparative product into the aqueous medium;
- wherein the active agent has at least one of a hydrogen bond donor moiety and a proton donor moiety, is selected from pharmaceutically active agents, cosmetically active agents and nutritional supplements, and is a compound with a solubility in water at 25°C and pH 7.0 of 0.01 g/100 ml or less;
- 15 the solid dispersion product comprises
- (a) the active agent,
 - (b) a pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer, and
 - (c) the pharmaceutically acceptable pH modifier; and
- 20 the comparative product differs from the solid dispersion product in lacking the pharmaceutically acceptable pH modifier.

FIGURA 1

Agua desionizada (con un pH de 6,1), plataforma de agitación Heildorph, a una velocidad de 25 rpm y a una temperatura de 37°C

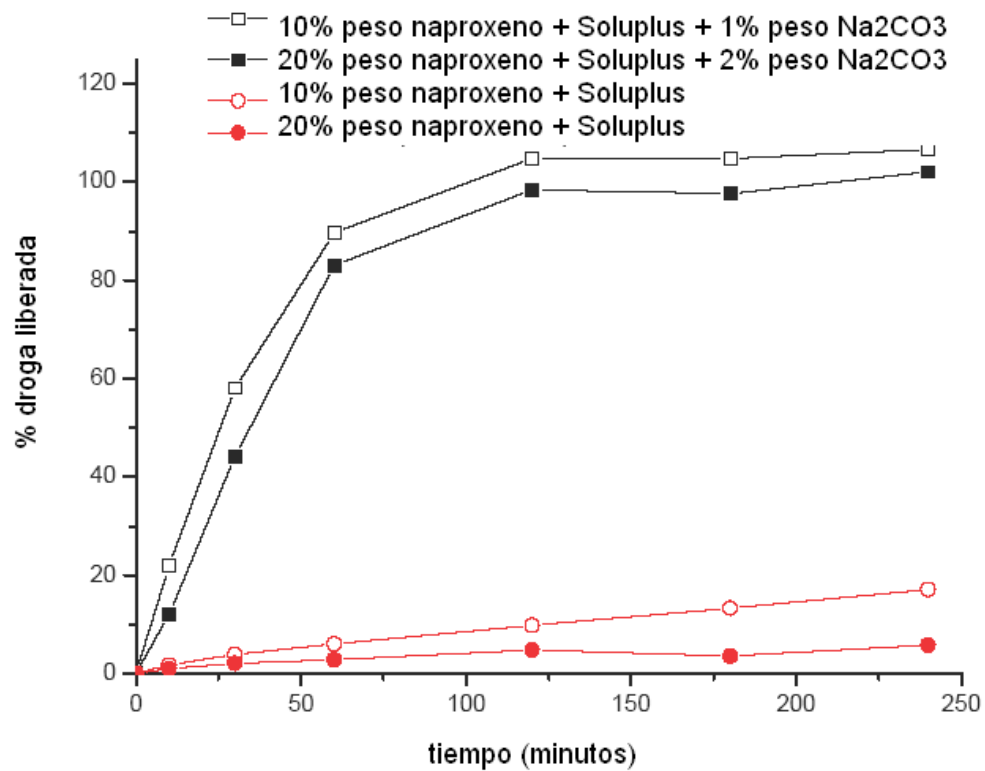


FIGURA 2

Agua desionizada (con un pH de 6,1), plataforma de agitación Heildorph, a una velocidad de 25 rpm y a una temperatura de 37°C

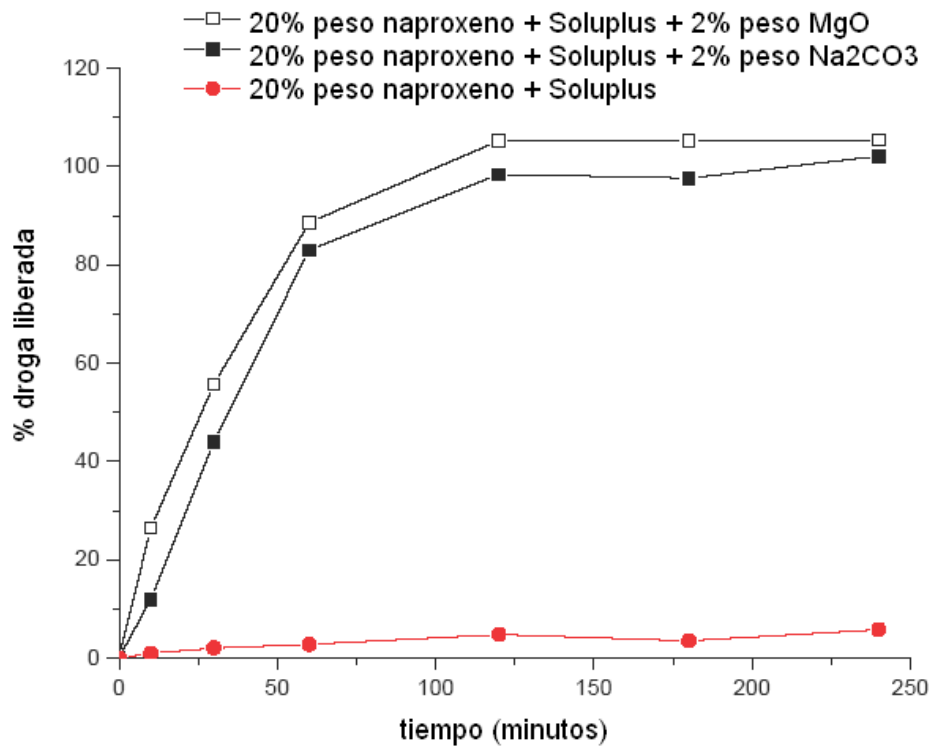


FIGURA 3

Amortiguador a base de fosfato con un pH de 6,8, plataforma de agitación Heildorph, a una velocidad de 25 rpm y a una temperatura de 37°C

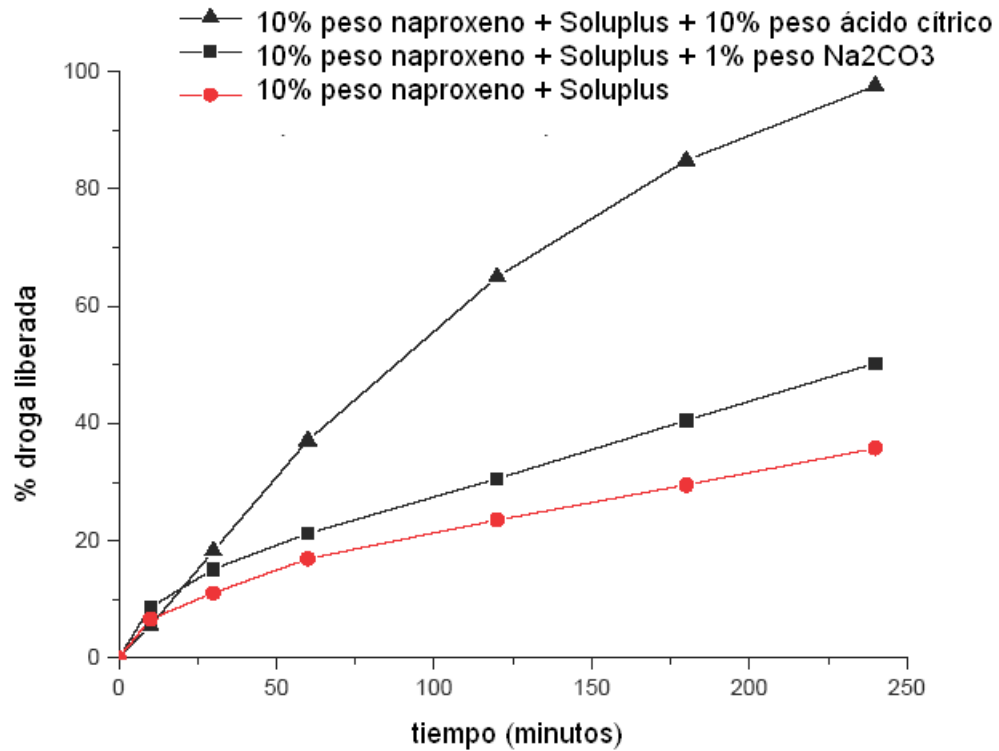


FIGURA 4

Amortiguador a base de fosfato con un pH de 6,8, plataforma de agitación Heildorph, a una velocidad de 25 rpm y a una temperatura de 37°C

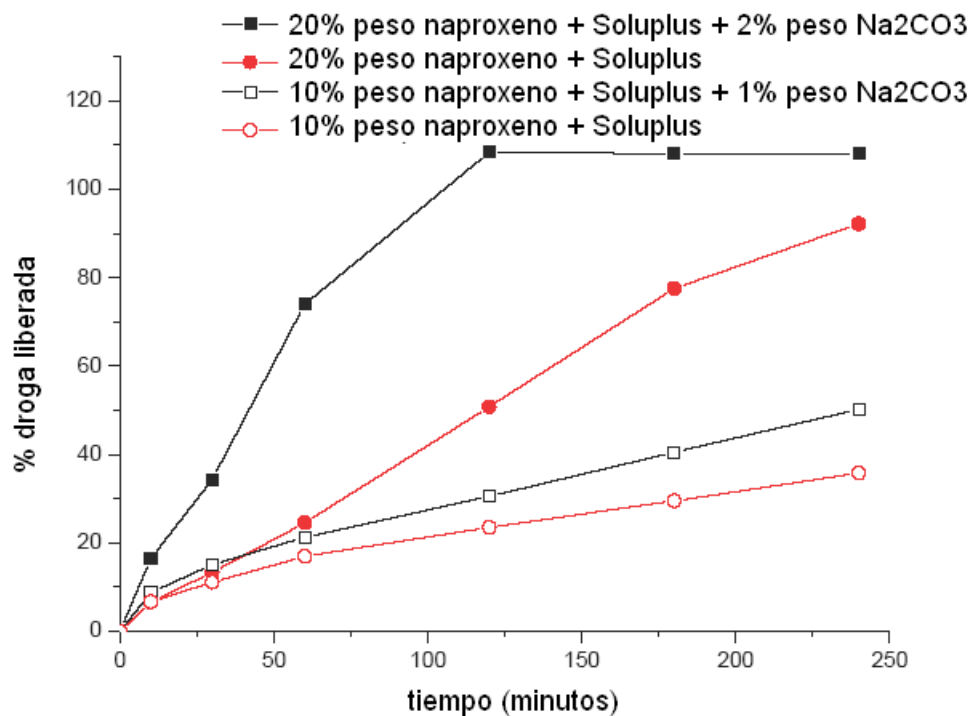


FIGURA 5

Amortiguador a base de fosfato con un pH de 6,8, plataforma de agitación Heildorph, a una velocidad de 25 rpm y a una temperatura de 37°C

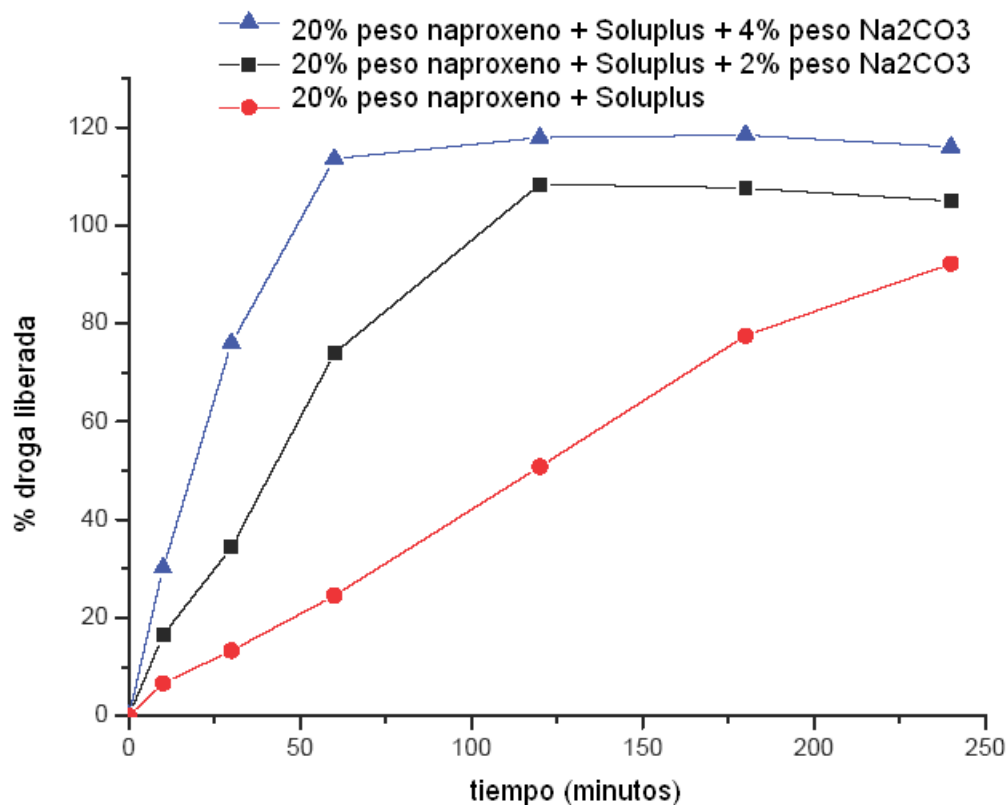


FIGURA 6

Amortiguador a base de fosfato con un pH de 6,8, plataforma de agitación Heildorph, a una velocidad de 25 rpm y a una temperatura de 37°C

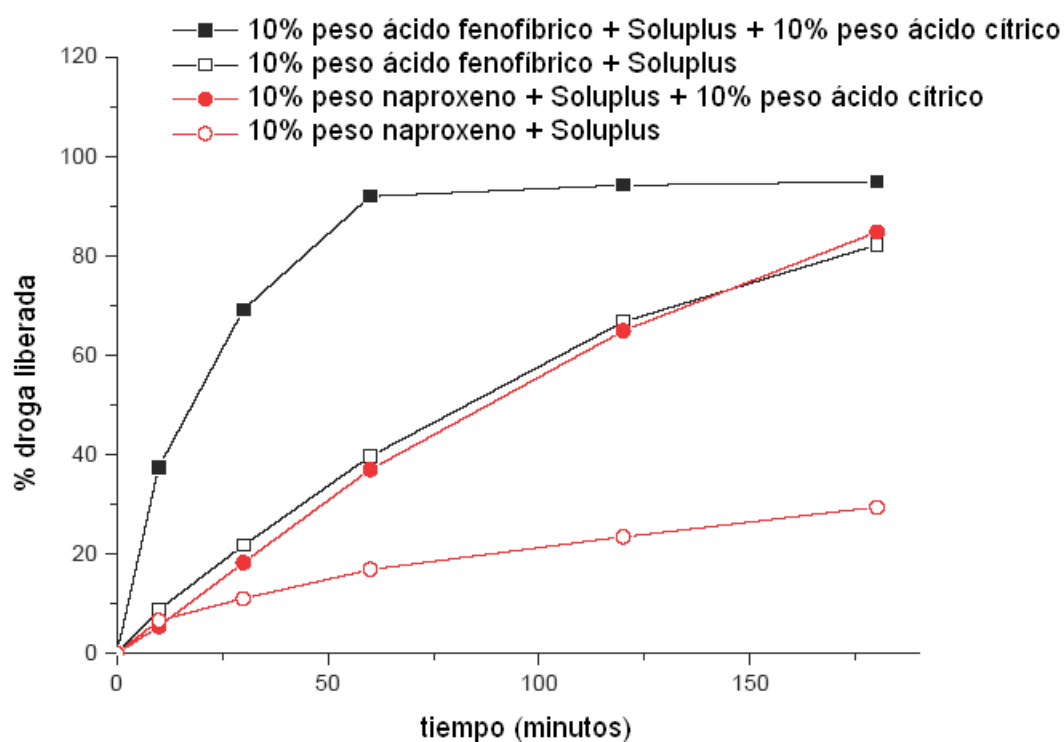


FIGURA 7

Amortiguador a base de fosfato con un pH de 6,8, plataforma de agitación Heildorph, a una velocidad de 25 rpm y a una temperatura de 37°C

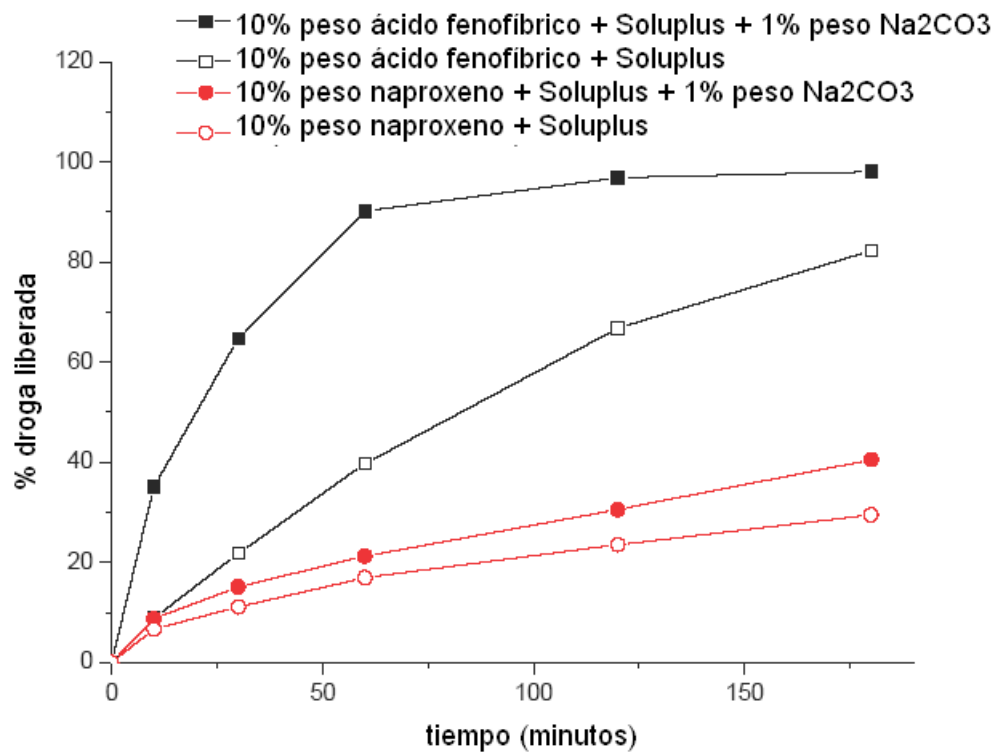
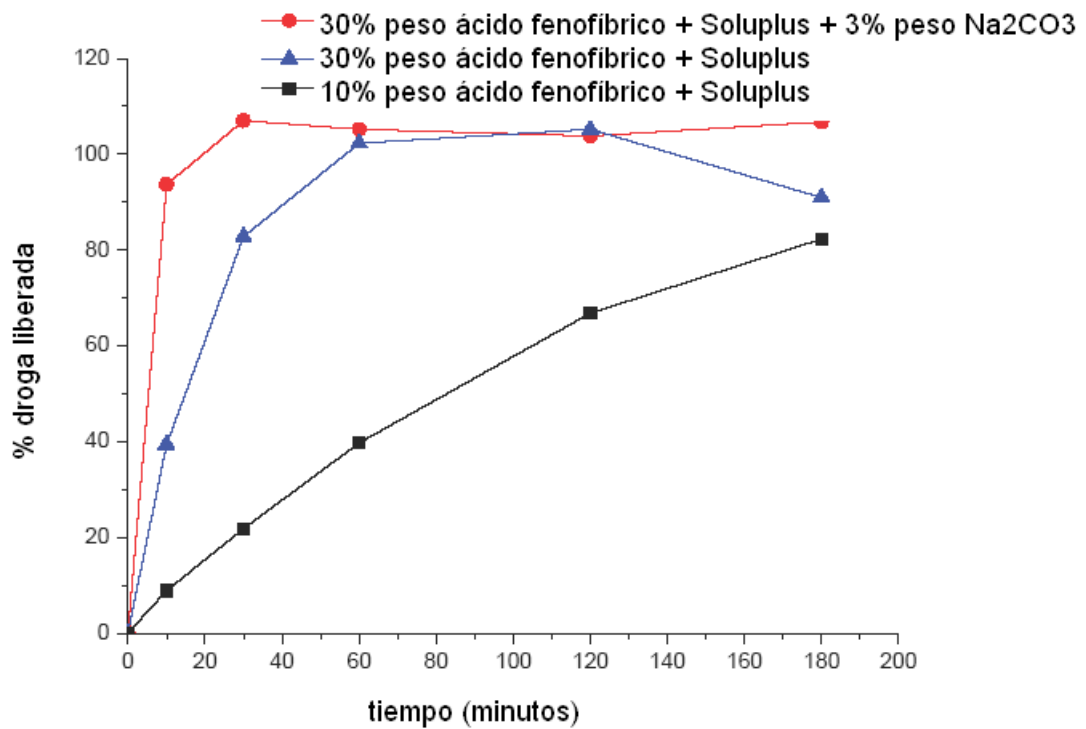


FIGURA 8

Amortiguador a base de fosfato con un pH de 6,8, plataforma de agitación Heildorph, a una velocidad de 25 rpm y a una temperatura de 37°C





(51) International Patent Classification:

A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/068661

(22) International Filing Date:

21 September 2012 (21.09.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

11182792.9 26 September 2011 (26.09.2011) EP

(71) Applicant: ABBOTT GMBH & CO. KG [DE/DE]; Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): KYEREMATENG, Samuel [DE/DE]; Lindenhofstrasse 68, 68163 Mannheim (DE). WOEHRLE, Gerd [DE/DE]; Seestrasse 58, 69214 Eppelheim (DE). WARNECKE, Svenja [DE/DE]; Rungenrade 15a, 23866 Nahe (DE). KULLMANN, Simon [DE/DE]; Dr.-Sammelweis-Str. 27, 67433 Neustadt (DE). WESTEDT, Ullrich [DE/DE]; Weinheimer Strasse 2, Schriesheim, 69198 (DE). WEIS, Jürgen [DE/DE]; Am Lindenbaum 21, 60433 Frankfurt (DE).

(74) Agent: Patentanwälte Reitsstötter Kinzebach; Sternwartstr. 4, 81679 München (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: FORMULATIONS BASED ON SOLID DISPERSIONS

(57) Abstract: The present invention relates to formulations comprising a solid dispersion product of an active agent having at least one of a hydrogen bond donor moiety (e.g. ibuprofen, fenofibric acid or naproxen) and a proton donor moiety and a pharmaceutically acceptable polyvinylacetate poly(alkylene glycol) graft copolymer, and to methods for preparing such formulations.



Formulations based on solid dispersions

The present invention relates to formulations comprising a solid dispersion product of an active agent having at least one hydrogen bond donor moiety or proton donor moiety and a pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer, and methods for preparing such formulations.

Pharmaceutical scientists increasingly face the challenge of delivering poorly water soluble drugs. To meet this challenge, attempts have been made to use amorphous solids in place of crystals in pharmaceutical formulations. Amorphous solids are preferred physical forms because they dissolve more rapidly than crystalline solids when contacted with a liquid medium such as gastric fluid. The ease of dissolution may be attributed at least in part to the fact that the energy required for dissolution of an amorphous drug is less than that required for the dissolution of a crystalline or microcrystalline solid phase.

Provisions must be made to stabilize amorphous drugs and counteract their tendency to undergo physical and chemical changes. One way of stabilizing the amorphous state of a drug involves forming solid solutions of the drug in polymeric matrices.

Water-soluble or water-dispersible polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymers have been reported to be able to form solid dispersions with drugs, see WO 2007/051743 and WO 2009/013202. Such graft copolymers form flowable powders that can easily be mixed with liquid or solid active agents and processed by melt extrusion. In particular polyvinyl caprolactam polyvinyl acetate poly(ethylene glycol) graft copolymer has shown excellent extrudability and easy processability. Polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymers can provide transparent and clear solid dispersion products that are stable and resistant to recrystallization of the active agent dispersed therein. Moreover, in many cases such graft copolymers can improve solubility and bioavailability of poorly soluble drugs when used in solid dispersions.

Nevertheless, it has been observed by the present inventors that with certain active agents polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymers form solid dispersions with only low dispersibility in aqueous media which impairs release

and bioavailability of the dispersed active agent. This particularly applies to active agents having hydrogen bond donor moieties or proton donor moieties. It is believed that the polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer acts as a hydrogen bond acceptor which forms strong hydrogen bonds to the dispersed active agent.

A major aim of the present invention is to provide desired release profiles of active agents having hydrogen bond donor moieties or proton donor moieties from their solid dispersion products with polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymers.

Surprisingly, it has now been found that this problem can be solved by incorporating an pH modifier into the solid dispersion product.

Thus, the invention provides a formulation comprising a solid dispersion product comprising

- (a) an active agent having at least one of a hydrogen bond donor moiety and a proton donor moiety,
- (b) a pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer, and
- (c) a pharmaceutically acceptable pH modifier.

The invention further provides a method for producing a formulation as described herein, wherein an active agent having at least one hydrogen bond donor moiety or proton donor moiety, a pharmaceutically acceptable pH modifier and a pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer are intimately blended.

The term "pharmaceutically acceptable", as used herein, refers to a compound that does not cause acute toxicity when the formulation of the invention comprising it is administered in an amount that is required for medical or cosmetic treatment or medical prophylaxis, or that is taken up by consumption of the maximum recommended intake of a nutritional product comprising the formulation of the invention. Expediently, all components of the formulation of the present invention are pharmaceutically acceptable.

As used herein, the term "pH modifier" refers to compounds capable of creating an alkaline ("alkaline pH modifier") or acidic ("acidic pH modifier") environment when dissolved in water.

5

The term "hydrogen bond donor moiety", as used herein, refers to a moiety that comprises a hydrogen atom attached to a relatively electronegative atom, such as an oxygen atom or a nitrogen atom, and does not dissociate (release a proton) in basic, aqueous solutions.

10

Exemplary hydrogen bond donor moieties are selected from primary amino, secondary amino, hydroxy, carbamoyl, thiocarbamoyl, sulfamoyl, sulfinamoyl and ureido.

The term "proton donor moiety", as used herein refers to a moiety that comprises an acidic hydrogen atom and is able to dissociate in a basic, aqueous solution releasing a proton. Preferably, the proton donor moieties of the active agents used in the present invention have pKa values from 3.0 to 5.5, for example from 4.0 to 5.0.

The proton donor moiety may be an organic acid moiety, wherein the acidic hydrogen is bound to a heteroatom such as oxygen or nitrogen. Examples of such proton donor moieties include carboxy, sulfo and sulfinoyl; carboxy being particularly preferred.

Alternatively, the proton donor moiety may be a CH-acidic moiety. The acidic hydrogen atom in CH-acidic moieties is bound to a carbon atom adjacent, i.e. in alpha position, to a strongly electron withdrawing group, such as a carbonyl (e.g., in an ester, ketone or aldehyde), sulfonyl, cyano, trifluoromethyl or nitro group, which exerts an inductive effect that polarises the bond between the alpha-carbon atom and the thus acidic hydrogen atom. CH-acidic moieties include moieties, which, when deprotonized, form resonance-stabilized anions.

25
30

In preferred embodiments, the active agent has at least one carboxy group or CH-acidic moiety.

In one embodiment of the invention, the active agent is a non-ionic compound.

35

In particular, the active agent(s) comprised in solid dispersion product described herein may be selected from pharmaceutically active agents, cosmetically active agents and nutritional supplements.

- 5 The invention is particularly useful for water-insoluble or poorly water-soluble (or "lipophilic") compounds. Compounds are considered water-insoluble or poorly water-soluble when their solubility in water at 25°C (at pH 7.0) is 1 g/100 ml or less, in particular when it is 0.1 g/100 ml, 0.05 g/100 ml or even 0.01 g/100 ml, or less.
- 10 Examples of pharmaceutically active agents according to the invention include, but are not limited to:
- (*RS*)-2-(4-(2-methylpropyl)phenyl)propanoic acid [ibuprofen],
2-{4-[(4-chlorophenyl)carbonyl]phenoxy}-2-methylpropanoic acid [fenofibric acid],
15 (*2S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic acid [naproxen]
and stereochemically isomeric forms thereof.

The term "stereochemically isomeric forms" defines all possible stereoisomeric forms which the active ingredients may possess. In particular, stereogenic centers may have
20 the R- or S-configuration and active ingredients containing one or more double bonds may have the E- or Z-configuration.

The solid dispersion product described herein may comprise from about 1 up to 60 wt%, for example up to 40 wt%, up to 30 wt%, up to 20 wt%, or from about 1 up to
25 about 10 wt%, of active agent(s) relative to the total weight of the product.

The pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer used in the solid dispersion product described herein is a thermoplastic polymer capable to act as a solid meltable solvent. It forms a matrix for dispersion, and
30 in particular for dissolution, of the active agent(s) and the pH modifier(s). Preferably, said polymer is at least partly soluble or swellable in aqueous media, expediently under the conditions of use, in particular under physiological conditions in the digestive tract if the formulation is intended for oral administration. Most preferably, said polymer is a water-soluble polymer.

The term "graft copolymer" refers to a copolymer in which chains of a first polymer are grafted onto a second polymer chain. In other words, a graft copolymer has polymer chains of one kind "growing out" of the sides of polymer chains with a different chemical composition.

5

The polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer used in the solid dispersion product described is a copolymer, wherein chains of an N-vinyl lactam/vinyl acetate copolymer grow out of the sides of polyalkylene glycol chains.

- 10 Method of producing such graft copolymers are generally known in the art. They are obtainable by polymerization of N-vinyl lactam and vinyl acetate in the presence of an poly(alkylene glycol). Polymerization is preferably initiated by free radicals, and is preferably performed in solution in non-aqueous organic solvents or mixtures of non-aqueous and aqueous solvents. Suitable methods for producing polyvinyl lactam poly-
- 15 vinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer useful for the present invention are described, for example, in WO 2009/013202 and WO 2007/051743.

The pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer used in the solid dispersion product described herein comprises

20

- (i) 10 to 50 wt% poly(alkylene glycol) moieties,
- (ii) 30 to 80 wt% N-vinyl lactam moieties, and
- (iii) 10 to 50 wt% vinyl acetate moieties.

- 25 Preferably, said graft copolymer comprises

- (i) 10 to 35 wt% poly(alkylene glycol) moieties,
- (ii) 30 to 70 wt% N-vinyl lactam moieties, and
- (iii) 15 to 35 wt% vinyl acetate moieties.

30

More preferably, said graft copolymer comprises

- (i) 10 to 30 wt% poly(alkylene glycol) moieties,
- (ii) 40 to 60 wt% N-vinyl lactam moieties, and
- 35 (iii) 15 to 35 wt% vinyl acetate moieties.

It is particularly preferred that said graft copolymer comprises

- (i) 10 to 20 wt% poly(alkylene glycol) moieties,
- 5 (ii) 50 to 60 wt% N-vinyl lactam moieties, and
- (iii) 25 to 35 wt% vinyl acetate moieties.

In each case the sum of (i), (ii) and (iii) makes up at least 95 wt%, at least 99 wt% and preferably 100 wt% of the total weight of the polyvinyl lactam polyvinyl acetate
10 poly(alkylene glycol) graft copolymer.

The N-vinyl lactam moieties of the graft copolymer may be N-vinyl caprolactam or N-vinyl pyrrolidone moieties or mixtures thereof, and preferably are N-vinyl caprolactam moieties.

15

Poly(alkylene glycol) constitutes the backbone of the graft copolymer. Poly(alkylene glycols) having a number average molecular weight of from 1,000 to 100,000, from 1,500 to 35,000, or in particular from 1,500 to 10,000 are preferably used as grafting base. The molecular weights are determined based on the hydroxyl value determined
20 according to DIN 53240. The alkyl moiety of the poly(alkylene glycol) may be selected from branched or linear C₁ to C₂₂ alkyl moieties, in particular C₁ to C₁₈ alkyl moieties such as methyl, ethyl, n-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, octyl, nonyl, decyl, dodecyl, tridecyl and octadecyl. For example, the poly(alkylene glycol) is selected from
25 poly(ethylene glycols); poly(propylene glycols); polytetrahydrofurans; poly(butylene glycols) obtained from 2-ethyloxirane or 2,3-dimethyloxirane; copolymers obtained of ethylene oxide, propylene oxide and/or butylene oxides such as poly(ethylene glycol) poly(propylene glycol) block copolymers; or mixtures thereof. Preferably, the poly(alkylene glycol) is selected from poly(ethylene glycols) and mixtures thereof.

30 The graft copolymer used according to the invention suitably has a K value according to Fikentscher of from 10 to 60, preferably from 15 to 40 (determined in a 1 wt% solution in ethanol at 31-41°C).

In one embodiment of the invention, the polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer is a polyvinyl caprolactam polyvinyl acetate poly(ethylene glycol) graft copolymer.

- 5 In a preferred embodiment of the invention, the polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer is a polyvinyl caprolactam polyvinyl acetate poly(ethylene glycol) graft copolymer having a number average molecular weight determined by gel permeation chromatography in the range of 90,000 to 140,000 and a glass transitions temperature of 70°C such as Soluplus® (available from BASF AG,
10 Ludwigshafen, Germany).

The solid dispersion product described herein comprises at least one pharmaceutically acceptable pH modifier; for example from 0.5 to 20 wt%, from 0.5 to 10 wt% or from 1 to 6 wt% pH modifier(s) per total weight of the solid dispersion product.

15

Preferably, the pH modifier used in the present invention is a water-soluble compound that is solid at ambient temperature.

- 20 According to one embodiment of the invention, the pharmaceutically acceptable pH modifier is an acidic pH modifier. Such acidic pH modifiers include pharmaceutically acceptable inorganic acids, e.g. sulfamic acid, and pharmaceutically acceptable organic acids, e.g. mono-, di- or polybasic carboxylic acids and mono-, di- or poly-sulfonic acids, as well as acidic salts thereof, e.g. acidic ammonium salts, acidic alkali metal salts and acidic alkaline earth metal salts of organic or inorganic acids.

25

- Pharmaceutically acceptable carboxylic acids useful as pH modifiers for the present invention include aliphatic mono-, di- and tri-carboxylic acids, e.g. such having from 2 to 8 carbon atoms and in particular such having from 4 to 6 carbon atoms. Said carboxylic acids may be saturated or unsaturated. Examples of suitable mono-carboxylic
30 acids include sorbic acid, gluconic acid, lactic acid, glycolic acid and ascorbic acid. Examples of suitable di-carboxylic acids include adipic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, maleic acid, fumaric acid, malic acid, tartaric acid, tartronic acid, mucic acid, glutamic acid and aspartic acid. Examples of suitable tri-carboxylic acids include citric acid.

35

In particular embodiments of the invention, the acidic pH modifier is citric acid ($C_6H_8O_7$) or ascorbic acid ($C_6H_8O_6$).

5 According to another embodiment of the invention, the pharmaceutically acceptable pH modifier is an alkaline pH modifier. Examples of such alkaline pH modifiers include pharmaceutically acceptable basic salts of organic acids and inorganic acids, basic amino acids, metal oxides and metal hydroxides.

10 Suitable pharmaceutically acceptable basic salts of organic acids include basic alkali metal salts and basic alkaline earth metal salts of organic acids. Said organic acids may be the organic acids which are described herein as acidic pH modifiers.

15 Suitable pharmaceutically acceptable salts of inorganic acids include basic alkaline metal salts and alkaline earth metal salts of inorganic acids, and in particular basic salts of phosphoric acid or carbonic acid. For example, said salt may be selected from sodium carbonate, calcium carbonate, sodium hydrogen carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium hydrogen phosphate, and magnesium carbonate.

20 Suitable pharmaceutically acceptable metal oxides and metal hydroxides include basic alkaline metal oxides and alkaline earth metal oxides, or alkaline metal hydroxides and alkaline earth metal hydroxides, respectively. Examples of such compounds are magnesium oxide and magnesium hydroxide.

25 Suitable pharmaceutically acceptable basic amino acids include arginine and lysine, and basic salts thereof.

In particular embodiments of the invention the alkaline pH modifier is trisodium citrate ($Na_3C_6H_5O_7$), magnesium oxide (MgO) or sodium carbonate (Na_2CO_3).

30 The solid dispersion product described herein comprises a matrix of at least one graft copolymer (b), wherein at least one active agent (a) and at least one pH modifier (c) are homogeneously distributed. Preferably, the sum of components (a), (b) and (c) makes up at least 70 wt%, at least 80 wt%, at least 90 wt%, at least 95 wt%, at least 99 wt%, and most preferably 100 wt% of the solid dispersion product.

Various additives may be included in the formulation of the invention, for example lubricants, fillers, disintegrants, preservatives or stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, radical scavengers and stabilizers against microbial attack, dyes such as azo dyes, organic or inorganic pigments such as iron oxides or titanium dioxide, or dyes of natural origin, as well as compounds which alter or mask flavor and/or odor of the formulation such as sweeteners, flavorings and odorants.

The matrix of the solid dispersion product is formed by the pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer. It is particularly preferred that the active agent(s) in the solid dispersion product is/are present in an essentially non-crystalline state. This encompasses a state wherein essentially amorphous domains of active agent(s) are interspersed in the matrix, and a state wherein the active agent(s) are molecularly dispersed in the matrix. When said dispersion of the active agent(s) in the polymer phase is such that the system of active agent and polymer is chemically and physically uniform or homogeneous throughout, such a solid dispersion will be called a "solid solution" or a "molecular dispersion". The state of molecular dispersion corresponds to the maximum possible homogenization of the active agent in the polymer phase.

Known analytical methods can be used to investigate the state of such solid dispersions, for example differential scanning calorimetry (DSC) or wide angle X-ray scattering measurements (WAXS measurements). The DSC analytical measurement of an essentially non-crystalline state lacks the melting peak which occurs with the crystalline pure substance and is usually endothermic. Another possibility for identifying an essentially non-crystalline state is the reduction in intensity and/or absence of typical X-ray diffraction signals in the WAXS analysis.

A variety of methods for producing solid dispersions that can be applied for producing the solid dispersion product described herein are known in the art.

The solid dispersion product can be produced by blending at least one active agent having at least one hydrogen atom bound to an oxygen or a nitrogen atom, at least one pharmaceutically acceptable pharmaceutically acceptable pH modifier and at least one pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer; heating the blend to obtain a homogeneous melt; and allowing the melt to

solidify to obtain a solid dispersion product. The terms "melt" and "melting" should be interpreted broadly. For the purposes herein, these terms not only mean the alteration from a solid state to a liquid state, but can also refer to a transition to a glassy state or a rubbery state, and in which it is possible for one component of the mixture to get embedded more or less homogeneously into the other. In particular cases, one component will melt and the other component(s) will dissolve in the melt, thus forming a solution, which, upon cooling, may form a solid dispersion having advantageous dissolution properties. Blending and heating are conveniently performed in a mixer or kneader which is jacketed for heating.

10

A preferred method for producing the formulation of present invention comprises:

- (a) blending the active agent(s); the pH modifier(s) and the graft copolymer(s);
- (b) heating the blend to obtain a homogeneous melt;
- 15 (c) forcing the thus obtained melt through one or more nozzles; and
- (d) allowing the melt to solidify to obtain a solid dispersion product.

Steps a) to c) may be performed in one or more than one apparatus suitable for this purpose, such as an extruder or kneader extruder. Preferably, the blend is subjected to a mixing action in a mixing section of the extruder.

20

Extruders are known per se. An extruder comprises a housing or barrel divided into several sections in a longitudinal direction. On the upstream side of the extruder, an opening is provided for feeding the active agent(s), the pH modifier(s) and the graft copolymer(s), and any further components such as the additives described herein. Usually, a hopper is placed on this opening so that the ingredients, usually in the form of powders, can be easily fed into the barrel of the extruder. The barrel ends in conveying direction in a die, where the dispersion is expelled.

25

The extruder comprises at least one rotating shaft. Alternatively, it may comprise two or up to six rotating shafts. The shafts may be co-rotating or counter-rotating. Processing elements disposed on adjacent shafts closely intermesh.

30

Each shaft carries a plurality of processing elements disposed axially one behind the other. The processing elements define a feeding and conveying section, at least one

35

mixing section, and a discharging section. The feeding and conveying section is positioned farthest upstream, close to the hopper of the extruder, the at least one mixing section is positioned downstream of the feeding and conveying section, and the discharging section is positioned farthest downstream, close to the discharge opening of the extruder. The term "downstream" as used herein, refers to direction in which the material is being conveyed in the extruder, i.e. the conveying direction.

The processing elements of the feeding and conveying section as well as the discharging section are formed by screw-type elements. Preferably, these screw type elements form an endless screw having the feed direction and a uniform pitch flight. Thus, in the feeding and conveying section the powder is fed into the extruder and conveyed in the downstream direction.

In the mixing section(s) the material to be processed is homogenized by mixing or kneading. Paddle means or kneading blocks have conventionally been employed in kneading and plasticizing pharmaceutical mixtures. These kneading blocks consist of cam disks mutually offset at an angle in a peripheral direction. The cam disks have abutting faces that are perpendicular to the general conveying direction in the extruder. Alternatively, the mixing section(s) are defined by processing element(s) that comprise(s) a mixing element that is derived from a screw type element. A mixing element "being derived from a screw type element" is intended to mean an element whose basic shape is that of a screw element, but which has been modified such that it exerts a compounding or mixing effect in addition to a conveying effect. The underlying screw type element may have a positive-flight (positive-feed, "right-handed") screw element, may have a reverse-flight (negative-feed, "left-handed") screw element or a combination thereof. A preferred mixing element has a plurality of concentric ring portions formed by grooves turned into a screw type element. Therefore, the mixing element has a continuous screw flight, which is interrupted only by turned grooves with ring portions. Advantageously, the mixing element comprises screw portions between the ring portions which first cause a pressure buildup that forces the substance through the annular gap between the extruder housing and the ring portions with shearing action and elongation; the pressure is then reduced again.

The extruder shaft may further comprise one or more than one reverse-flight section(s), preferably arranged after the (last) mixing section and defined by reverse-flight ele-

ments. A reverse-flight element has a screw with a reverse-flight relative to the screw-type elements which may be arranged in the feeding and conveying section which define the general conveying direction of the extruder. Thus, the reverse-flight element convey the material in an opposite direction relative to the general conveying direction of the extruder and serves to create sufficient back-pressure to allow for a desired degree of mixing and/or homogenization. The reverse-flight element is designed to stow the material conveyed in the extruder. Therefore it may also be called a back-pressure element.

- 10 The substances which are fed to the extruder are melted in order to homogenize the melt and to disperse or, preferably, dissolve the active agent in the matrix efficiently. "Melting" means transition into a liquid or rubbery state in which it is possible for one component to be homogeneously embedded in the other. Melting usually involves heating above the softening point of the polymer. Usually, the maximum melt temperature is in the range of from 50 to 260°C, for example from 100 to 190°C, and is preferably not more to 160°C, e.g. not more than 140°C, or not more than 120°C. The maximum melt temperature that are optimal for forming the solid dispersion product depend on the composition of the mixture to be melt extruded, e.g. on the amount and melting point of the active agent to be incorporated into the product. At least part of the mixture must plasticizable at the temperature used. Expediently, a temperature should be chosen, where none of the components of the mixture to be melt extruded is decomposed.

The glass transition temperature and melt viscosity of the mixture to be melt extruded can be adjusted by adding thermoplastic polymers with a high glass transition temperature, for example polyvinylpyrrolidones, hydroxyalkylcelluloses or hydroxyalkylstarches. Plasticizers, for example propylene glycol or polyethylene glycol 400, may be added to achieve a lower glass transition temperature.

The extruder housing is heated in order to form a melt from the substances fed to the extruder. It will be appreciated that the working temperatures will also be determined by the kind of extruder or the kind of configuration within the extruder that is used. A part of the energy needed to melt, mix and dissolve the components in the extruder can be provided by heating elements, while the friction and shearing of the material in the extruder can also provide the mixture with a substantial amount of energy and aid in the formation of a homogeneous melt of the components.

In order to obtain a homogeneous distribution and a sufficient degree of dispersion of the active agent, the melt is kept in the heated barrel of the melt extruder for a sufficient length of time.

5

The extrudate exiting from the extruder ranges from pasty to viscous. Before allowing the extrudate to solidify, the extrudate may be directly shaped into virtually any desired shape. Shaping of the extrudate may be conveniently carried out by a calender with two counter-rotating rollers with mutually matching depressions on their surface. A
10 broad range of tablet forms can be attained by using rollers with different forms of depressions. If the rollers do not have depressions on their surface, films can be obtained. Alternatively, the extrudate is moulded into the desired shape by injection-moulding. Alternatively, the extrudate is subjected to profile extrusion and cut into pieces, either before (hot-cut) or after solidification (cold-cut).

15

Optionally, the solid dispersion product resulting from such process of melt extrusion is milled or ground to granules. The granules may then be compacted. Compacting means a process whereby a powder mass comprising the granules is condensed under high pressure in order to obtain a compact with low porosity, e.g. a tablet. Compression
20 of the powder mass is usually done in a tablet press, more specifically in a steel die between two moving punches.

Alternatively, the solid dispersion product can be produced by dissolving at least one active agent having at least one hydrogen atom bound to an oxygen or a nitrogen atom,
25 om, at least one pharmaceutically acceptable pharmaceutically acceptable pH modifier and at least one pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer in a suitable solvent, and then removing the solvent. A suitable solvent may be an organic solvent, for example ethanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, ethyl acetate, acetone and dimethylformamide. Any method of
30 drying may be used for removing the solvent, for example spray drying, fluidized-bed drying, roller drying, supercritical drying, lyophilization, vacuum drying or evaporation.

For oral administration of the formulations of the invention a variety of dosage forms may be used comprising granules, capsules, pellets, powders or tablets.

35

Granules consist of solid grains of formulations of the invention, each grain representing an agglomerate of powder particles. A lubricant is preferably used in compacting the granules. Suitable lubricants are selected from polyethylene glycol (e.g., having a Mw of from 1,000 to 6,000), magnesium and calcium stearates, sodium stearyl fumarate, and the like. The user can be offered single-dose preparations, for example granules packed in a small bag (sachet), a paper bag or a small bottle, or multidose preparations which require appropriate dimensions. However, in many cases, such granules do not represent the actual drug form, but are intermediates in the manufacture of particular drug forms, for example tablet granules to be compressed to tablets, capsule granules to be packed into hard gelatin capsules, or instant granules or granules for oral suspension to be put in water before intake.

As capsules, the formulations of the invention are usually packed into a hard shell composed of two pieces fitted together or a soft, one-piece, closed shell, which may vary in shape and size. It is likewise possible for formulations of the invention to be encased or enveloped or embedded in a matrix in suitable polymers, i.e. microcapsules and microspherules. Hard and soft capsules consist mainly of gelatin, while the latter have a suitable content of plasticizing substances such as glycerol or sorbitol. Hard gelatin capsules are used to receive formulations of the invention which have a solid consistency, for example granules, powder or pellets. Soft gelatin capsules are particularly suitable for formulations with a semisolid consistency and, if required, also viscous liquid consistency.

Pellets are granules of formulations of the invention in the particle size range from about 0.5 to 2 mm in diameter. Both with a narrow particle size distribution, preferably from 0.8 to 1.2 mm, and with an essentially round shape, are preferred.

Tablets are solid preparations in particular for oral use. The meaning of "oral administration" within the framework of the present invention is, in particular, that of the term "peroral administration" or "ingestion", thus the tablets are for absorption or action of the active agent in the gastrointestinal tract. Particular embodiments are coated tablets, layered tablets, laminated tablets, tablets with modified release of the active agent, matrix tablets, effervescent tablets, chewable tablets or pills. The formulations of the invention usually comprise at least a part of the necessary tablet excipients, such as binders, fillers, glidants and lubricants, and disintegrants. Tablets of formulations of the

invention may also, if necessary, comprise other suitable excipients, for example excipients which assist tableting such as lubricants and glidants, e.g. talc and silicones, animal or vegetable fats, especially in hydrogenated form and those which are solid at room temperature. Coated tablets additionally comprise suitable coating materials, for example film coating agents with coating aids, especially those mentioned below. Coated tablets include, in particular, sugar-coated tablets and film-coated tablets.

Powders are finely dispersed solids of formulations of the invention with particle sizes usually of less than 1 mm. The above statements about granules apply correspondingly.

The solid dispersion products described herein have a higher dispersion rate in aqueous media and a higher release rate of the comprised active agent(s) into the aqueous media compared to solid dispersions which do not comprise pH modifier(s). Release of active agents from solid dispersion products may be determined according to chapter <711> Dissolution of United States Pharmacopeia (USP 33, 2010) using USP apparatus 2 (paddle) and 500 ml dissolution medium at a temperature of 37°C and a stirring speed of 50 rpm. Dissolved active agent(s) may be detected by means of HPLC and UV/Vis photometry.

The invention is further illustrated by the following, non-limiting, examples.

EXAMPLE 1: Preparation of solid dispersion products using a DSC (differential scanning calorimetry) apparatus

The appropriate amounts of active agent (fenofibric acid or naproxen), pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer (Soluplus®) and pharmaceutically acceptable pH modifier (trisodium citrate, sodium carbonate, magnesium oxide or citric acid) were weighed into a sample vessel to give a total weight of about 200 mg for each sample. After addition of approximately 0.50 to 0.75 ml tetrahydrofuran each sample was stirred for 2 h. A few drops of deionized water were added to samples containing sodium carbonate or trisodium citrate to facilitate dissolution of the pH modifier. The samples were then evaporated to dryness *in vacuo* at room temperature to form solid dispersion films. Approximately 70 mg of each solid dispersion film was collected, loaded into a 160 µl aluminum DSC pan and heated to

154°C at a heating rate of 3°C/min. Thus, cylindrical solid dispersion samples were obtained.

EXAMPLE 2: Preparation of solid dispersion products by hot melt extrusion

5

The appropriate amounts of active agent (fenofibric acid or naproxen), pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer (Soluplus®, available from BASF AG, Ludwigshafen, Germany) and pharmaceutically acceptable pH modifier (trisodium citrate, sodium carbonate, magnesium oxide or citric acid) for each sample and 1 wt% Aerosil were mixed. The mixtures were processed by hot melt extrusion using an extruder with the temperature profile Z1=110°C, Z2=170°C, Z3=170°C.

10

EXAMPLE 3: Dispersibility of solid dispersion products

15

Solid dispersion products were prepared from fenofibric acid and Soluplus® with or without the pH modifier trisodium citrate. The compositions of said solid dispersion products are indicated in Table 1. Dispersibility of the solid dispersion products was determined in de-ionized water at room temperature.

20

Table 1: Compositions of solid dispersion products

	Reference product	Product #1	Product #2
fenofibric acid	10 wt%	10 wt%	10 wt%
Soluplus®	90 wt%	88 wt%	85 wt%
trisodium citrate	-	2 wt%	5 wt%

While products #1 and #2 were completely dispersed after 4 h or 0.5 h, respectively, no dispersion of the reference product was observed even after 24 h.

25

EXAMPLE 4: Drug release from solid dispersion products

Solid dispersion products were prepared from fenofibric acid ("Feno acid") or naproxen, and Soluplus® with or without a pH modifier selected from citric acid, sodium carbonate and magnesium oxide. Of each solid dispersion product a cylindrical sample of about 70 mg was placed in a vessel containing 75 ml de-ionized water or phosphate buffer

30

(pH 6.8). The vessel was shaken on a Heidolph platform shaker at a rotation speed of 250 rpm and a temperature of 37°C. At regular time intervals a sample of 500 µl was taken from each solution, diluted with methanol and analyzed for the amount of diluted drug it contained by UV spectroscopy on a Shimadzu UV/Vis-1800 apparatus.

5

Each sample comprising a pH modifier showed a significantly improved rate of drug release compared to a corresponding sample without pH modifier (see Figures 1-8).

CLAIMS

1. A formulation comprising a solid dispersion product comprising
 - (a) an active agent having at least one of a hydrogen bond donor moiety and a proton donor moiety,
 - (b) a pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer, and
 - (c) a pharmaceutically acceptable pH modifier.
2. The formulation of claim 1, wherein the active agent has at least one hydrogen bond donor moiety.
3. The formulation of claim 2, wherein the hydrogen bond donor moiety is selected from primary amino, secondary amino, hydroxy, carbamoyl, thiocarbamoyl, sulfamoyl, sulfinamoyl and ureido.
4. The formulation of claim 1, wherein the active agent has at least one proton donor moiety.
5. The formulation of claim 4, wherein the proton donor moiety is selected from organic acid moieties and CH-acidic moieties.
6. The formulation of any one of claims 1-5, wherein the active agent is non-ionic.
7. The formulation of any one of claims 1-6, wherein the active agent is a compound whose solubility in water at 25°C is 1 g/100 ml or less.
8. The formulation of claim 1, wherein the active agent is selected from (RS)-2-(4-(2-methylpropyl)phenyl)propanoic acid, 2-{4-[(4-chlorophenyl)carbonyl]phenoxy}-2-methylpropanoic acid and (2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl) propanoic acid.
9. The formulation of any one of claims 1-8, wherein the graft copolymer comprises
 - (i) 10 to 50 wt% poly(alkylene glycol) moieties,
 - (ii) 30 to 80 wt% N-vinyl lactam moieties, and
 - (iii) 10 to 50 wt% vinyl acetate moieties.

10. The formulation of claim 9, wherein the N-vinyl lactam moieties are N-vinylcaprolactam moieties.
- 5 11. The formulation of any one of claims 1-10, wherein the pH modifier is an alkaline pH modifier.
12. The formulation of claim 11, wherein the alkaline pH modifier is selected from basic salts of organic acids and inorganic acids, basic amino acids, metal oxides
10 and metal hydroxides.
13. The formulation of any one of claims 1-10, wherein the pH modifier is an acidic pH modifier.
- 15 14. The formulation of claim 13, wherein the acidic pH modifier is selected from mono-, di- and polybasic carboxylic acids, mono-, di- and poly-sulfonic acids, and acidic salts thereof.
15. The formulation of any one of claims 1-14, comprising 0.5 to 20 wt% of the pH
20 modifier relative to the weight of the solid dispersion product.
16. A method for producing the formulation of any one of claims 1-15, wherein the active agent having at least one hydrogen bond donor moiety or proton donor moiety, the pharmaceutically acceptable pH modifier and the pharmaceutically acceptable polyvinyl lactam polyvinyl acetate poly(alkylene glycol) graft copolymer are intimately
25 ly blended.
17. The method of claim 16, comprising the steps of
- (a) blending the active agent, the pH modifier and the graft copolymer;
- 30 (b) heating the blend to obtain a homogeneous melt;
- (c) forcing the thus obtained melt through one or more nozzles; and
- (d) allowing the melt to solidify to obtain a solid dispersion product.
18. The method of claim 17, wherein step (b) is carried out in an extruder and the
35 blend is subjected to a mixing action in a mixing section of the extruder.

1 / 4

FIGURE 1

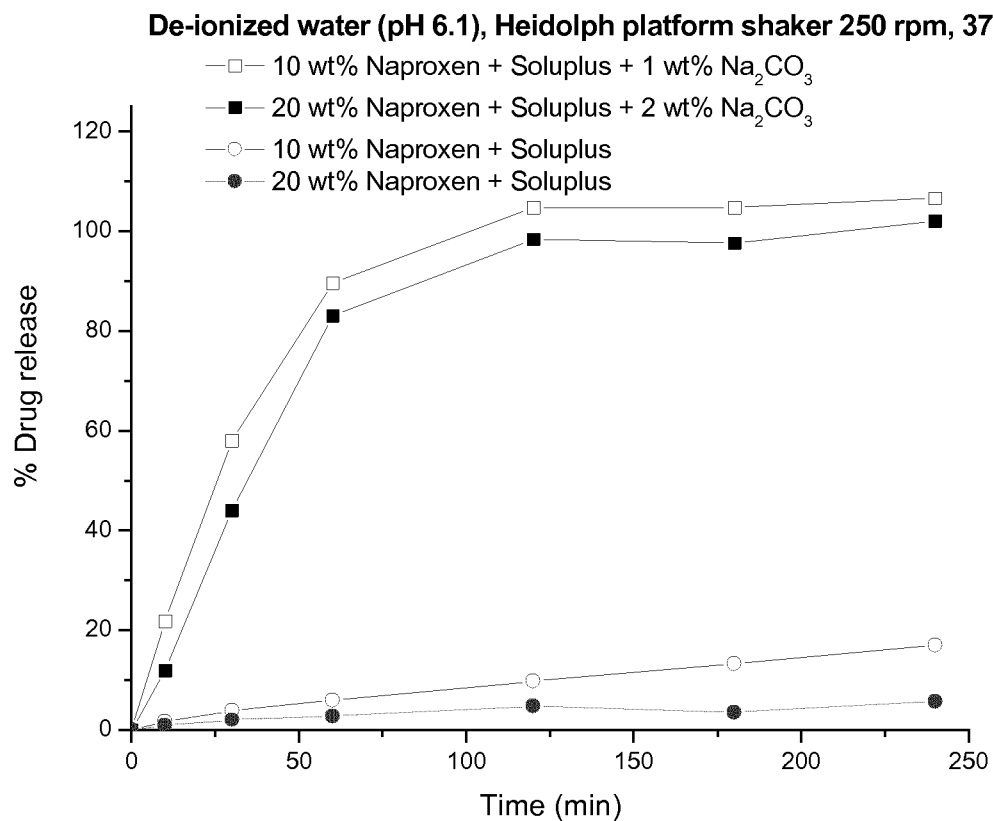
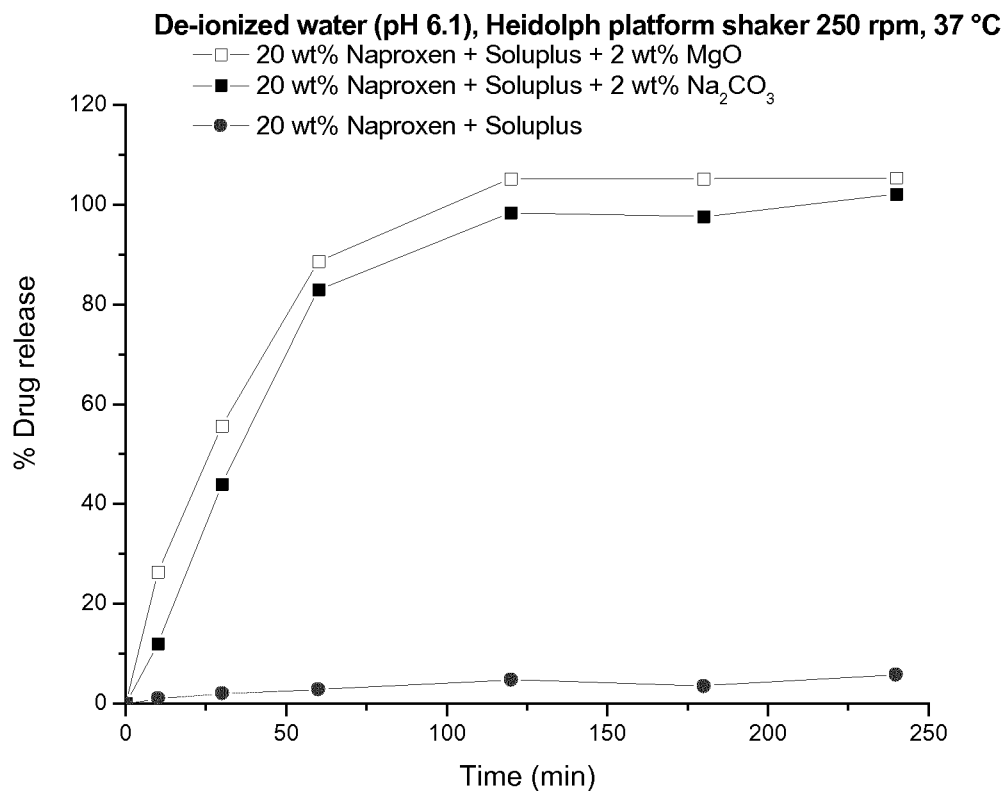


FIGURE 2



2 / 4

FIGURE 3

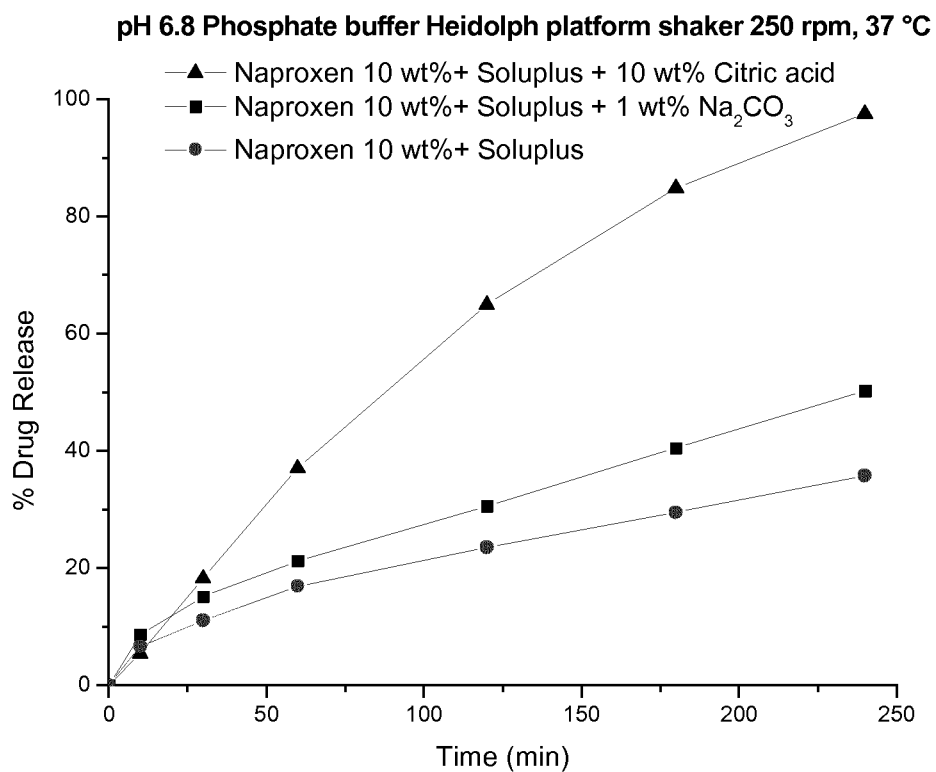
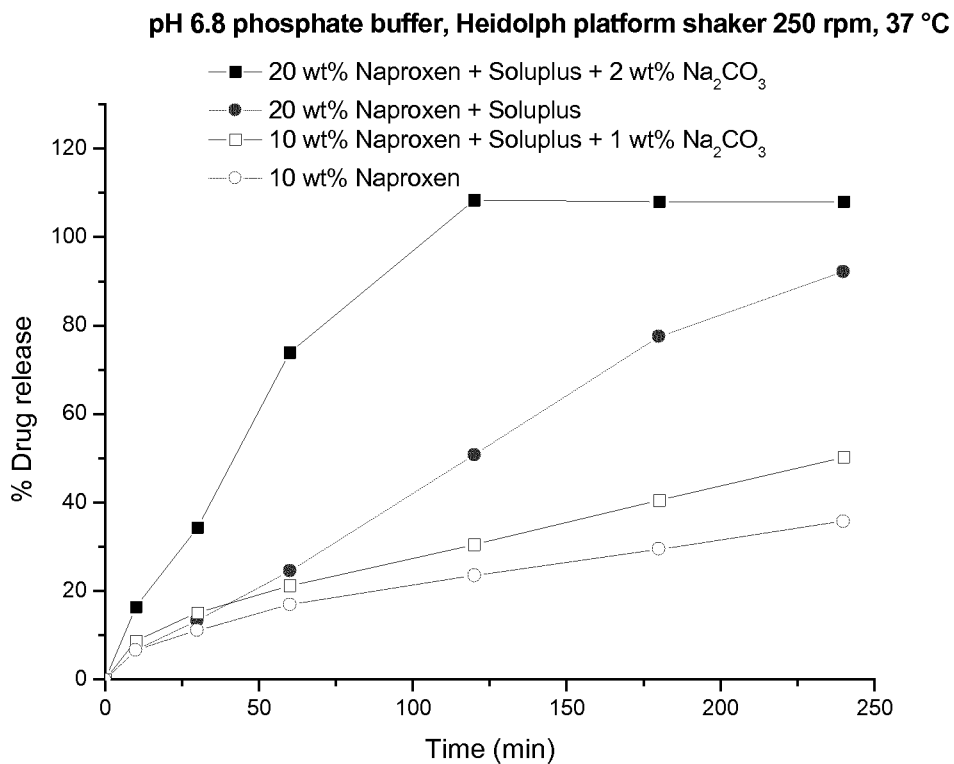


FIGURE 4



3 / 4

FIGURE 5

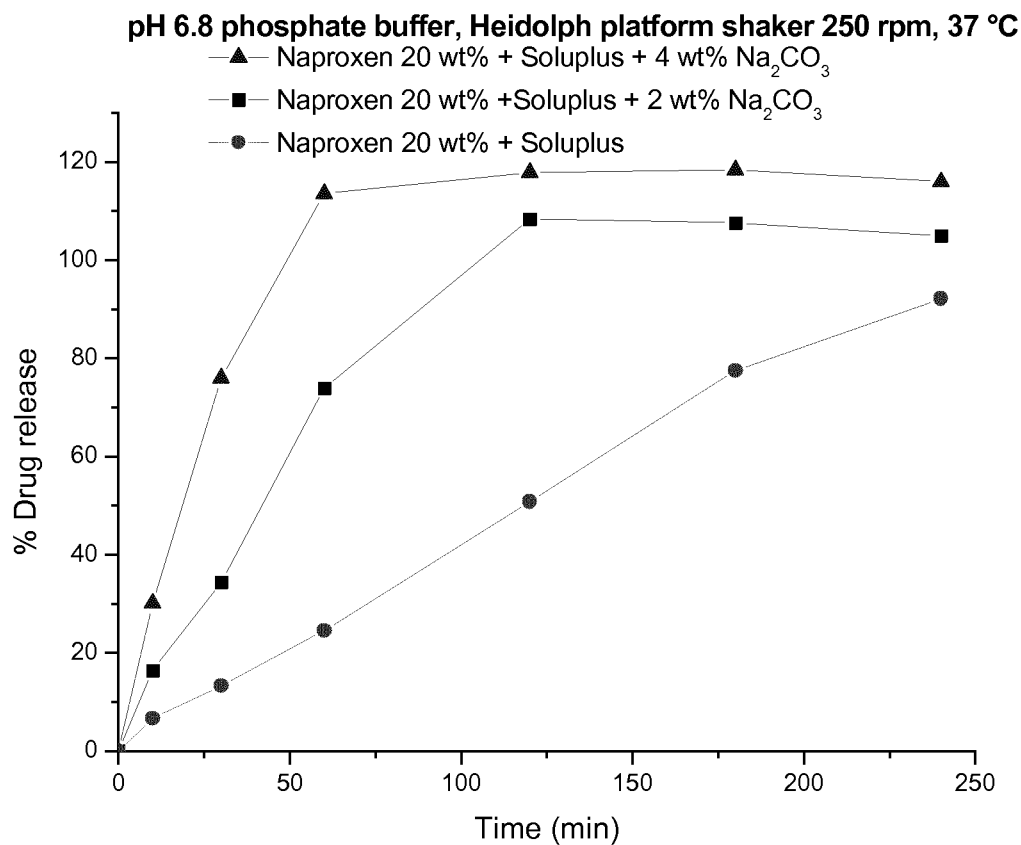
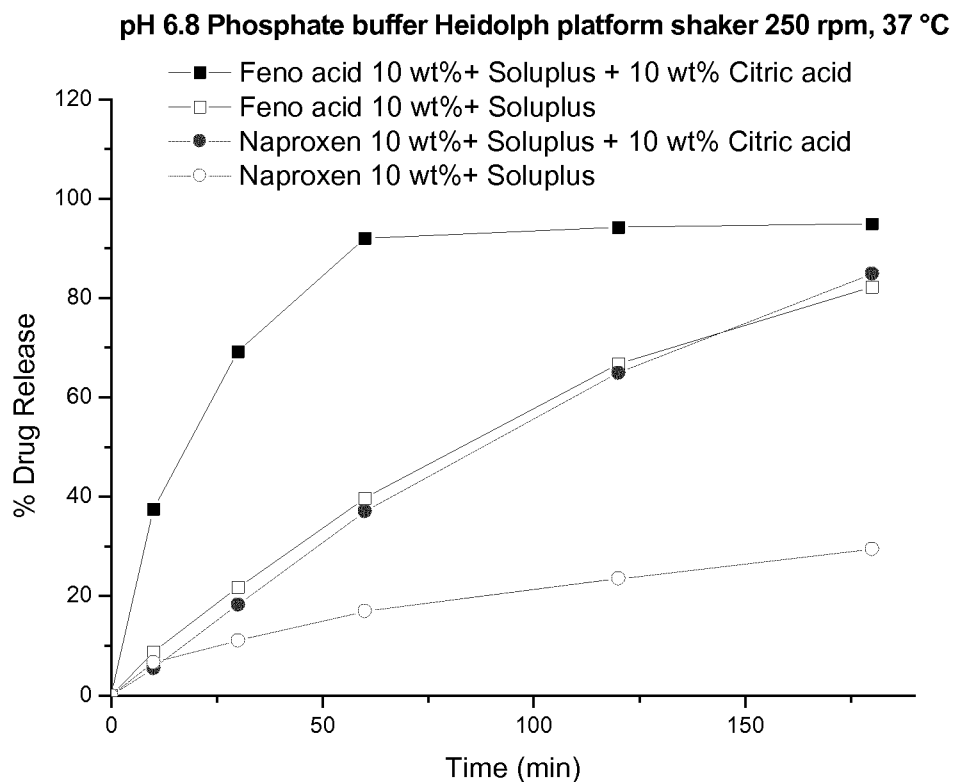


FIGURE 6



4 / 4

FIGURE 7

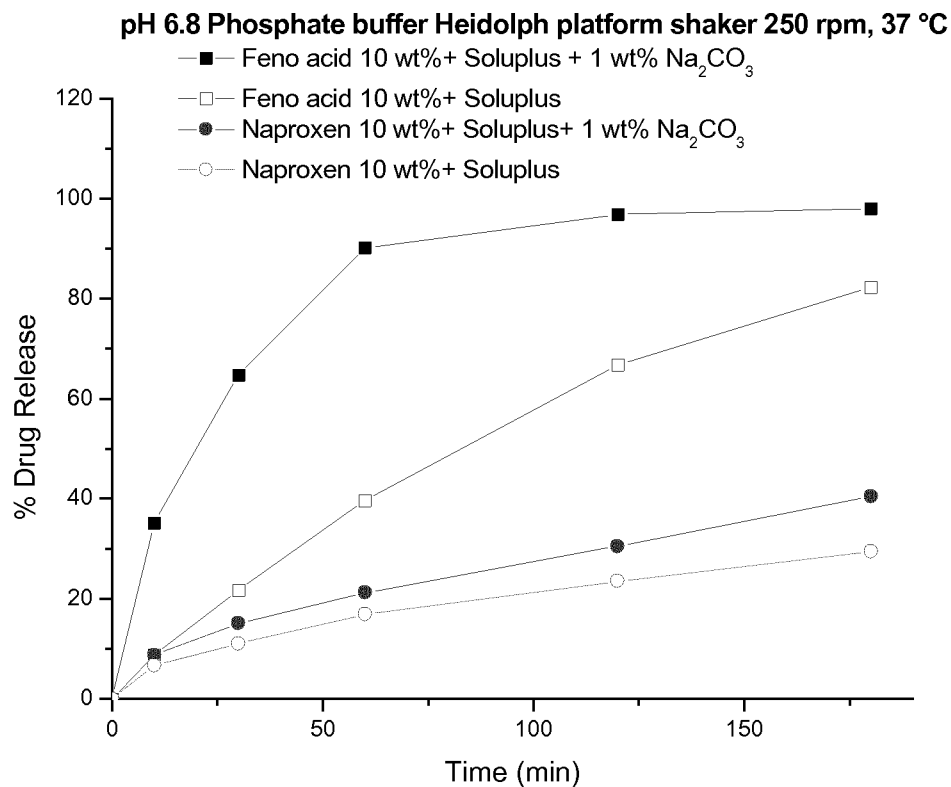
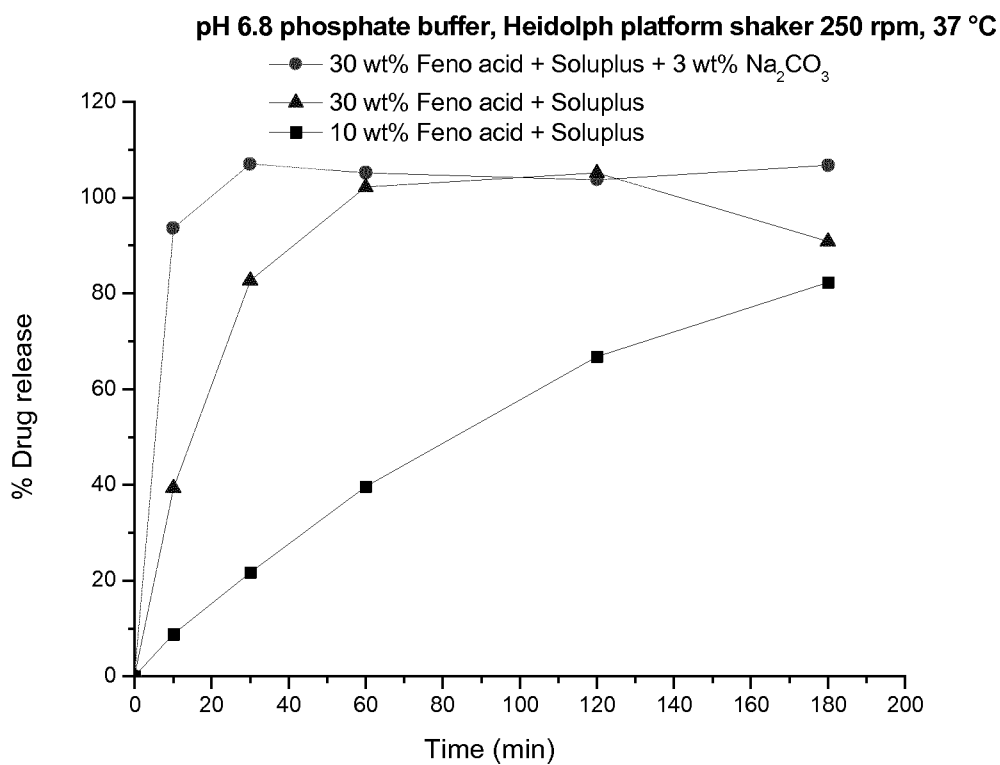


FIGURE 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/068661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K47/02 A61K47/12 A61K47/34 A61K9/14 A61K9/16 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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 2011/064111 A1 (BASF SE [DE]; DJURIC DEJAN [DE]; KOLTER KARL [DE]; HERTING MICHAEL GER) 3 June 2011 (2011-06-03) page 4, line 22 - page 5, line 8 page 5, line 33 - line 35 page 7, line 12 - page 8, line 16 examples 2,5-7,11,14,16 -----	1-18
X	WO 2010/034688 A2 (BASF SE [DE]; MEYER-BOEHM KATHRIN [DE]; DOBRAWA RAINER [DE]; MASCHKE A) 1 April 2010 (2010-04-01) claims 10-14 page 3, line 40 - page 4, line 28 page 6, line 13 - line 19 ----- -/-	1-3,6, 14,16-18
☒ 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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 November 2012		Date of mailing of the international search report 28/11/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/068661

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/112489 A2 (BASF SE [DE]; MEYER-BOEHM KATHRIN [DE]; DOBRAWA RAINER [DE]; FISCHER S) 7 October 2010 (2010-10-07) claims 9,14 page 8, line 4 - page 926 page 9, line 27 - page 10, line 25 example 6 -----	1-7,9-18
X	WO 2011/063164 A2 (STEADY SLEEP RX CO INC [US]; CARLEY DAVID [US]; LETENDRE PETER [US]; F) 26 May 2011 (2011-05-26) page 87, column 89; example 19 -----	1,2,4,6, 9-16
A	WO 2011/101352 A2 (ABBOTT GMBH & CO KG [DE]; BREITENBACH JOERG [DE]; LIEPOLD BERND [DE];) 25 August 2011 (2011-08-25) example 2 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/068661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011064111 A1	03-06-2011	CN 102665762 A EP 2504033 A1 US 2012244197 A1 WO 2011064111 A1	12-09-2012 03-10-2012 27-09-2012 03-06-2011
WO 2010034688 A2	01-04-2010	CN 102164583 A EP 2344138 A2 US 2011178183 A1 WO 2010034688 A2	24-08-2011 20-07-2011 21-07-2011 01-04-2010
WO 2010112489 A2	07-10-2010	CN 102365082 A EP 2413907 A2 JP 2012522029 A US 2012022079 A1 WO 2010112489 A2	29-02-2012 08-02-2012 20-09-2012 26-01-2012 07-10-2010
WO 2011063164 A2	26-05-2011	NONE	
WO 2011101352 A2	25-08-2011	NONE	

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Patentanwälte Reitstötter Kinzebach
Sternwartstr. 4
81679 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 17 February 2014 (17.02.2014)	
Applicant's or agent's file reference M/52284-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2012/068661	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 September 2012 (21.09.2012)

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ABBOTT GMBH & CO. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germany	State of Nationality	State of Residence
	DE	DE
	Telephone No. 06122-58-0	
	Facsimile No. 06122-58-1244	
E-mail address		

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG Max-Planck-Ring 2a 65205 Wiesbaden Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No. 06122-58-0	
	Facsimile No. 06122-58-1244	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐	the International Preliminary Examining Authority
☐	the designated Offices concerned
☒	the elected Offices concerned
☐	other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Castillo Kathy e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
--	--

FORMULACIONES BASADAS EN DISPERSIONES SÓLIDAS**RESUMEN**

- 5 Formulaciones que comprenden un producto disperso sólido compuesto por un agente activo que comprende al menos una unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno o una unidad que puede operar como donante de protones y un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable. Métodos apropiados para preparar formulaciones como las que se han descrito.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Una formulación CARACTERIZADA PORQUE comprende un producto disperso sólido compuesto por
 - (a) un agente activo que comprende al menos una unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno o una unidad que puede operar como donante de protones,
 - (b) un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable y
 - (c) un modificador del pH farmacéuticamente aceptable,
- 10 donde el agente activo se selecciona entre los agentes activos de utilidad en la farmacia, los agentes activos de utilidad en la cosmética y los suplementos nutritivos y es un compuesto que presenta una solubilidad en agua, a una temperatura de 25°C y a un pH de 7,0, de 0,01 g/100 ml o menos.
2. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el
- 15 agente activo comprende al menos una unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno.
3. La formulación de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE la unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno se selecciona entre los grupos amino primario, amino secundario, hidroxilo, carbamilo, tiocarbamilo, sulfamilo,
- 20 sulfinamilo y ureido.
4. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el agente activo comprende al menos una unidad que puede operar como donante de protones.
5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 4, CARACTERIZADA PORQUE la
- 25 unidad que puede operar como donante de protones se selecciona entre las unidades ácidas orgánicas y las unidades ácidas que comprenden grupos CH.
6. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADA PORQUE el agente activo no tiene un carácter iónico.
7. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el
- 30 agente activo se selecciona entre el ácido (RS)-2-(4-(2-metilpropil)fenil)propanoico, el ácido 2-{4-[(4-clorofenil)carbonil]fenoxi}-2-metilpropanoico y el ácido (2S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico.
8. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADA PORQUE el copolímero injertado comprende
- 35 (i) entre 10% y 50% en peso de unidades de poli(alquilenglicol),
- (ii) entre 30% y 80% en peso de unidades de N-vinil lactama y
- (iii) entre 10% y 50% en peso de unidades de acetato de vinilo.

9. La formulación de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE las unidades de N-vinil lactama son unidades de N-vinil caprolactama.
10. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADA PORQUE el modificador del pH es un modificador del pH alcalino.
- 5 11. La formulación de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE el modificador del pH alcalino se selecciona entre las sales básicas de los ácidos orgánicos o de los ácidos inorgánicos, los aminoácidos básicos, los óxidos metálicos y los hidróxidos metálicos.
12. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, CARACTERIZADA PORQUE el modificador del pH es un modificador del pH ácido.
- 10 13. La formulación de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADA PORQUE el modificador del pH ácido se selecciona entre los ácidos carboxílicos monobásicos, dibásicos o polibásicos, los ácidos monosulfónicos, disulfónicos o polisulfónicos y las sales ácidas de cualquiera de ellos.
- 15 14. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, CARACTERIZADA PORQUE comprende entre 0,5% y 20% en peso del modificador del pH, con relación al peso del producto disperso sólido.
15. La formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADA PORQUE el resultado de la suma de los porcentajes en los que están presentes los componentes (a), (b) y (c) es de al menos 80% en peso, con relación al peso del producto disperso sólido.
- 20 16. Un método para producir una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, CARACTERIZADO PORQUE comprende combinar íntimamente un agente activo que comprende al menos una unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno o una unidad que puede operar como donante de protones, un modificador del pH farmacéuticamente aceptable y un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable.
- 25 17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE comprende los siguientes pasos:
- 30 (a) combinar el agente activo, el modificador del pH y el copolímero injertado;
- (b) calentar la combinación hasta obtener una mezcla fundida homogénea;
- (c) hacer pasar la mezcla fundida obtenida a través de una o más toberas; y
- (d) permitir que la mezcla fundida se solidifique, de manera tal de obtener un producto disperso sólido.
- 35 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE el paso (b) se lleva a cabo en un extrusor y la combinación se mezcla en la sección apropiada del extrusor.

19. El uso de un modificador del pH farmacéuticamente aceptable, CARACTERIZADO PORQUE es en el incremento de la tasa de dispersión de un producto disperso sólido en un medio acuoso, con relación a la tasa de dispersión que podría obtenerse con un producto comparable en el mismo medio acuoso, así como en el incremento de la tasa de liberación de un agente activo desde un producto disperso sólido hasta un medio acuoso, con relación a la tasa de liberación que podría obtenerse desde un producto comparable hasta el mismo medio acuoso, donde el agente activo comprende al menos una unidad que puede operar como donante de enlaces de hidrógeno o una unidad que puede operar como donante de protones, se selecciona entre los agentes activos de utilidad en la farmacia, los agentes activos de utilidad en la cosmética y los suplementos nutritivos y es un compuesto que presenta una solubilidad en agua, a una temperatura de 25°C y a un pH de 7,0, de 0,01 g/100 ml o menos, donde el producto disperso sólido comprende
- (a) un agente activo,
 - (b) un copolímero injertado de unidades de N-vinil lactama de polivinilo y polivinilacetato de poli(alquilenglicol) farmacéuticamente aceptable y
 - (c) un modificador del pH farmacéuticamente aceptable, y
- donde el producto comparable difiere del producto disperso sólido porque carece de un modificador del pH farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS

PAGINA SIN DIGITALIZAR

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS**

PAGINA SIN DIGITALIZAR