



Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-105792

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES FARMACEUTICAS: SALES DE 8[1-(3,5-Bis
(TRIFLUOROMETIL)FENIL) ETOXIMETIL]-8-FENIL-1,7-DIAZAESPIRO[4.5]
DECAN-2-ONA Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO UTILIZANDO LAS MISMAS

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 03 de Octubre de 2008

OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-105792- -00000-0000

Fecha: 2008-10-03 16:59:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000177

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SCHERING CORPORATION

Dirección: 2000 Galloping Hill Road,

Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Zhihui QIU, 2) Larisa REYDERMAN

Dirección: 1) 138 Bonnney Court, Bridgewater, NJ 08807 E.U.A; 2) 85 Johnston
Drive, Watchung, NJ 07069 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: 1) China 2) Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/008345

Fecha Abril 4, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/114921

Fecha Octubre 11, 2007

6

Título (54) FORMULACIONES FARMACEUTICAS: SALES DE 8[1-(3,5-Bis-
(TRIFLUOROMETIL)FENIL)ETOXIMETIL]-8-FENIL-1,7-DIAZAESPIRO[4.5]
DECAN-2-ONA Y METODOS DE TRATAMIENTO UTILIZANDO LAS MISMAS

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, C07D 207/14

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 5, 2006

(31) Número de
Solicitud

60/789,514

9

Comprobante de pago No. 08-77,764

Fecha Septiembre 30, 2008

10

ANEXOS☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-029.040

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

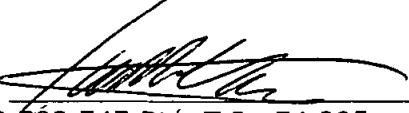
Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

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

3



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,764
FECHA : SEPTIEMBRE 30 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81230273	30/09/2008	3,510,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION**

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey
8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

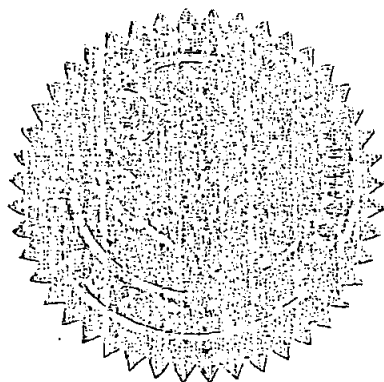
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A180345
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHIERING CORPORATION

domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri poder

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

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

City/Country/Ciudad, País: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION** having its principal place of business located in **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

con sede principal ubicada en

2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A. está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 October 2007 (11.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/114921 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) C07D 207/14 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2007/008345
- (22) International Filing Date: 4 April 2007 (04.04.2007)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/789,514 5 April 2006 (05.04.2006) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): QIU, Zhihui [CN/US]; 138 Bonney Court, Bridgewater, NJ 08807 (US). REYDERMAN, Larisa [US/US]; 85 Johnston Drive, Watchung, NJ 07069 (US).
- (74) Agent: FISCHER, Eric, H.; Schering-plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

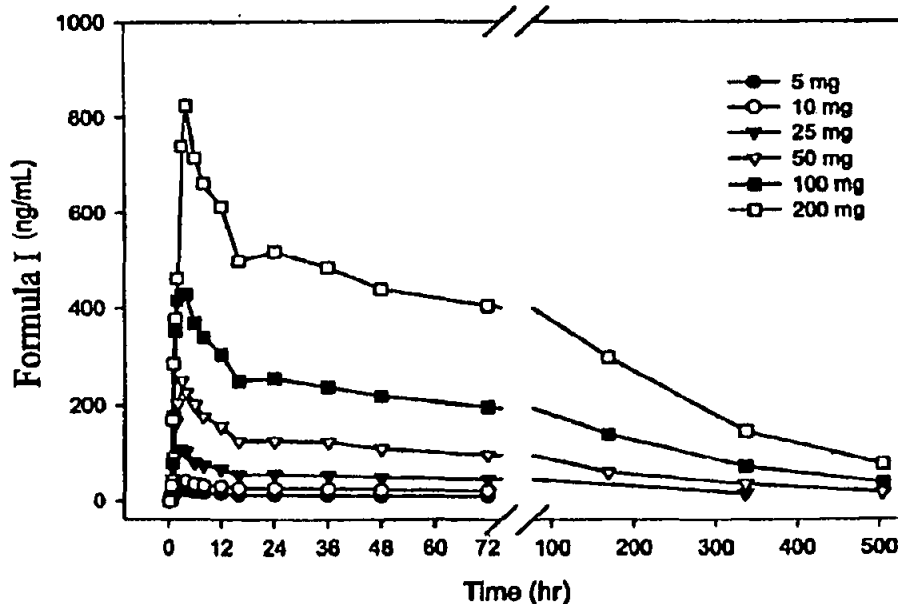
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS: SALTS OF 8-[[1-(3,5-BIS (TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-ETHOXY]-METHYL]-8-PHENYL-1,7-DIAZA-SPIRO[4.5] DECAN-2-ONE AND TREATMENT METHODS USING THE SAME



(57) Abstract: Pharmaceutical formulations containing salts of (5S,8S)-8-[[1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, represented by Formula I, are disclosed. Disclosed also are methods of treatment utilizing such dosage forms.



— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
27 March 2008

A large, stylized handwritten mark, possibly a signature or initials, in black ink, located to the right of the header and date information.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/008345

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 C07D207/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051840 A (SCHERING CORP [US]) 26 June 2003 (2003-06-26) claim 22	10
Y	page 18, line 22 - line 32 -----	1-26
Y	WO 96/26726 A (HOECHST MARION ROUSSEL INC [US]) 6 September 1996 (1996-09-06) page 35; table 1 -----	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *I* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2008

Date of mailing of the international search report

22/01/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, Denis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/008345

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 7,8, 15,19-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/008345

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051840 A	26-06-2003	AU 2002357264 A1	30-06-2003
		BR 0215158 A	19-10-2004
		CA 2470476 A1	26-06-2003
		CN 1606545 A	13-04-2005
		EP 1463716 A1	06-10-2004
		HU 0402679 A2	29-03-2005
		JP 2005513068 T	12-05-2005
		MX PA04005910 A	13-09-2004
		NZ 532975 A	23-02-2007
		ZA 200404583 A	22-02-2006
WO 9626726 A	06-09-1996	AT 226819 T	15-11-2002
		AU 701042 B2	21-01-1999
		AU 4909896 A	18-09-1996
		CA 2213700 A1	06-09-1996
		CN 1176599 A	18-03-1998
		DE 69624559 D1	05-12-2002
		DE 69624559 T2	10-07-2003
		DK 812195 T3	03-03-2003
		EP 0812195 A1	17-12-1997
		ES 2181868 T3	01-03-2003
		FI 973518 A	27-08-1997
		HU 9802086 A2	28-01-1999
		IL 117237 A	11-01-2001
		JP 11501028 T	26-01-1999
		JP 2004292459 A	21-10-2004
		NO 973938 A	28-10-1997
		NZ 302926 A	28-10-1998
		PT 812195 T	31-03-2003
		TW 460284 B	21-10-2001
		US 5738872 A	14-04-1998
		US 5855912 A	05-01-1999

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 October 2007 (11.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/114921 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) C07D 207/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/008345

(22) International Filing Date: 4 April 2007 (04.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/789,514 5 April 2006 (05.04.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): QIU, Zhilhud [CN/US]; 138 Bonney Court, Bridgewater, NJ 08807 (US). REYDERMAN, Larisa [US/US]; 85 Johnston Drive, Watchung, NJ 07069 (US).

(74) Agent: FISCHER, Eric, H.; Schering-plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

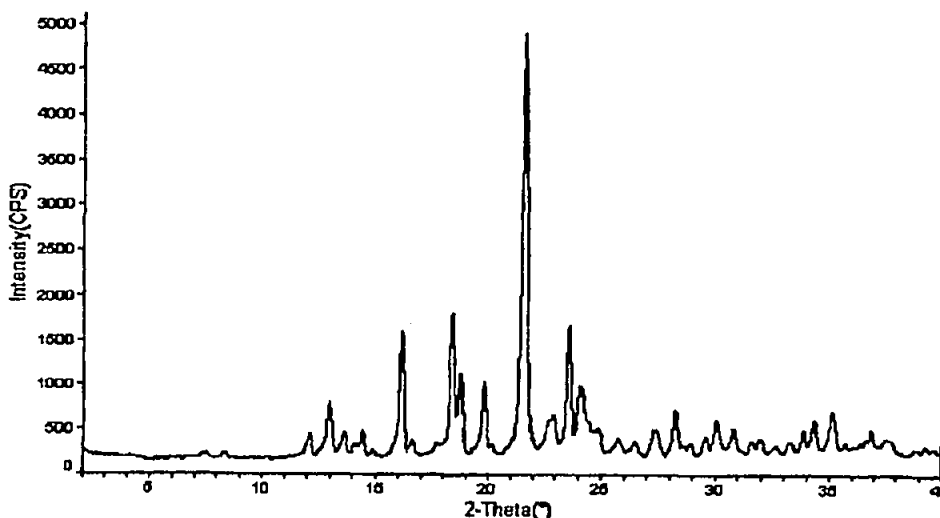
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

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

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS: SALTS OF 8-[(1-(3,5-BIS (TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-ETHOXY)-METHYL]-8-PHENYL-1,7-DIAZA-SPIRO[4.5] DECAN-2-ONE AND TREATMENT METHODS USING THE SAME



(57) Abstract: Pharmaceutical formulations containing salts of (5S,8S)-8-[(1 R)- (3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7- diazaspiro[4.5]decan-2-one, represented by Formula I, are disclosed. Disclosed also are methods of treatment utilizing such dosage forms.

WO 2007/114921 A2

14

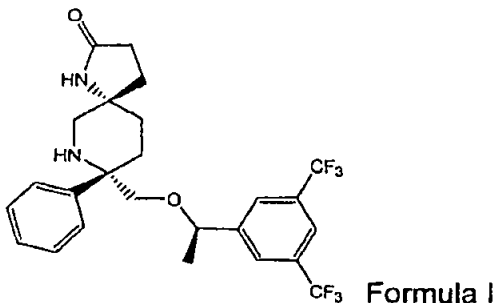
PHARMACEUTICAL FORMULATIONS: SALTS OF
8-[[1-(3,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl)-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-
diazaspiro[4.5]decan-2-one and TREATMENT METHODS
USING THE SAME

Field of the Invention

This application generally relates to pharmaceutically useful formulations comprising salts of 8-[[1-(3,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl)-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one and treatment methods employing the same.

Background of the Invention

The preparation of diazaspirodecan-2-ones named (in accordance with Bielstein nomenclature) 8-[[1-(3,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl)-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, for example, (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (the compound of Formula I) is disclosed in published U.S. Patent Application No. 7,049,320 issued May 23, 2006 (the '320 patent), which is incorporated herein by reference in its entirety



The compounds disclosed in the '320 patent are classified as Tachykinin compounds, and are antagonists of neuropeptide neurokinin-1 receptors (the "NK-1" receptor antagonists). "NK-1" receptor antagonists have been shown to be useful therapeutic agents. For example, U.S. Patent No. 5,760,018 (1998) describes some "NK-1" receptor antagonists as useful



in the treatment of pain, inflammation, migraine and emesis (vomiting), and each of U.S. Patent Nos. 5,620,989 (1997), WO 95/19344 (1995), WO 94/13639 (1994), and WO 94/10165 (1994) have described additional "NK-1" receptor antagonists which are useful in the treatment of treatment of pain, nociception and inflammation. Additional NK₁ receptor antagonists are described in Wu et al, Tetrahedron 56, 3043-3051 (2000); Rombouts et al, Tetrahedron Letters 42, 7397-7399 (2001); and Rogiers et al, Tetrahedron 57, 8971-8981 (2001). Among many compounds disclosed in the above-mentioned '320 patent are several novel diazaspirodecan-2-ones, including the compound of Formula I, which is believed to be useful in the treatment of nausea and emesis associated with chemotherapy treatments (Chemotherapy-induced nausea and emesis, CINE). Emesis has been a problem in chemotherapy. Chemotherapeutic agents, for example, cisplatin carboplatin and temozolomide have been associated with both acute and delayed onset nausea and vomiting. It is known to administer chemotherapeutic agents with an anti-emetic, for example, as described in U.S. Patent no. 5,939,098, which describes coadministration of temozolomide and with ondansetron, however such therapy is not effective in preventing delayed onset nausea and vomiting.

Compounds which have been identified as having therapeutic activity must be provided in a formulation suitable for administration to a patient in need of the therapeutic properties of the compound. In general, dosage forms suitable for oral administration are preferred due to the ease of administration, negligible invasiveness of the administrative procedure, and the convenience of providing the medicament in a variety of discrete dosage sizes. In general it is preferred to provide a solid oral dosage form which administers the therapeutic agent to a recipient through the gastrointestinal tract.

Objectives

In view of the foregoing, what is desired is a solid orally administerable dosage form containing a salt of the compound of Formula I. What is desired also is a dosage form that provides therapeutically effective serum levels of

46

the therapeutic agent and is robust toward degradation under the environmental conditions in which it is handled and stored.

Summary of the Invention

5 These and other objectives are provided by the present invention, which in one aspect provides a granular pharmaceutical formulation comprising a crystalline hydrochloride salt of the compound of Formula I in admixture with one or more excipients, and optionally, one or more 5HT-3
10 receptor antagonists, and optionally, a corticosteroid. When employed, preferably the 5HT-3 receptor antagonist is selected from Zofran (ondansetron), Kytril (granisetron), Aloxi (palonosetron), Anzemet (dolasetron), Navoban (tropisetron), and when employed, preferably the corticosteroid is selected to be dexamethasone. In some preferred
15 embodiments the granular composition comprises crystalline hydrochloride monohydrate salt of (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl)-ethoxy)-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, pregelatinized starch, and magnesium stearate. In some embodiments the granular composition is contained in a gelatin capsule.

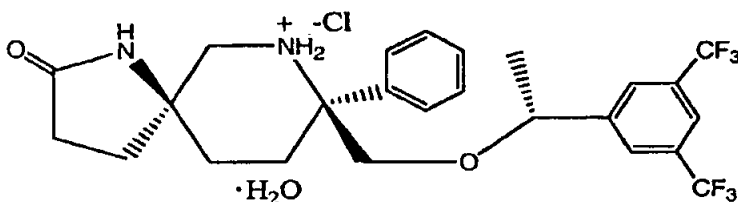
20 In some embodiments the pharmaceutical composition comprises a salt of (5S,8S)-8-(((1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl)-ethoxy)-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one selected from a hydrochloride salt and a tosylate salt. In some preferred embodiments the salt is a crystalline monohydrate hydrochloride salt having characteristic X-ray Powder Diffraction
25 peaks present at a diffraction angle equal to those shown in Table I, expressed in terms of 2θ (all values reflect an accuracy of ± 0.2), with the associated lattice "d" spacing (in angstroms) and relative peak intensities("RI"):

Table I

30	<u>Diffraction angle ($2\theta, \pm 0.2$)</u>	<u>RI</u>	<u>Lattice Spacing ($\text{\AA} \pm 0.04$)</u>
	16.1	Medium	5.49
	18.4	Medium	4.83

21.6	Strong	4.11
23.5	Weak	3.78

Another aspect of the present invention is the provision of a solid oral dosage in capsule form comprising 2.5 mg/dose of a crystalline hydrochloride monohydrate salt form of (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (the hydrochloride monohydrate compound of Formula II),



Formula II

having characteristic X-ray Powder Diffraction peaks present at a diffraction angle equal to those shown in Table II, expressed in terms of 2θ (all values reflect an accuracy of ± 0.2), with the associated lattice "d" spacing (in angstroms) and relative peak intensities("RI"):

Table II

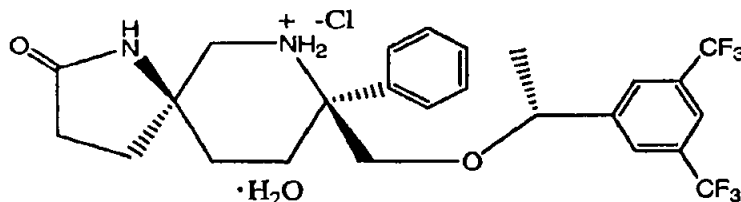
<u>Diffraction angle ($2\theta, \pm 0.2$)</u>	<u>RI</u>	<u>Lattice Spacing ($\text{\AA} \pm 0.04$)</u>
16.1	Medium	5.49
18.4	Medium	4.83
21.6	Strong	4.11
23.5	Weak	3.78;

and having characteristic 12 sample average dissolution profile in 900 mL of dissolution medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with 0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM of that shown in Table III.

Table III

Time (min.)	Average (% of active initially present released)	Range of % active released over n samples
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

Another aspect of the present invention is the provision of a solid oral dosage in capsule form comprising 10.0 mg/dose of a crystalline hydrochloride monohydrate salt form of (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy)-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (the hydrochloride monohydrate compound of Formula II)

**Formula II**

having characteristic X-ray Powder Diffraction peaks present at a diffraction angle equal to those shown in Table IV, expressed in terms of 2θ (all values reflect an accuracy of ± 0.2), with the associated lattice "d" spacing (in angstroms) and relative peak intensities("RI"):

Table IV

Diffraction angle ($2\theta, \pm 0.2$)	RI	Lattice Spacing ($\text{\AA} \pm 0.04$)
16.1	Medium	5.49
18.4	Medium	4.83
21.6	Strong	4.11
23.5	Weak	3.78

19

and having a characteristic 12 sample average dissolution profile in 900 mL of dissolution medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with 0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM of that shown in Table V.

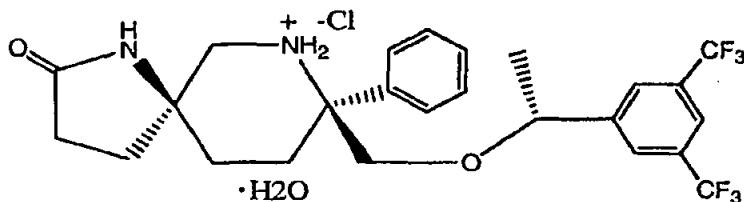
5

Table V

Time (min.)	Average (% of active initially present released)	Range of % active released over n samples
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

Another aspect of the present invention is the provision of a solid oral dosage in capsule form comprising 50.0 mg/dose of a crystalline hydrochloride monohydrate salt form of (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (the hydrochloride monohydrate compound of Formula II)

10

**Formula II**

having characteristic X-ray Powder Diffraction peaks present at a diffraction angle equal to those shown in Table VI, expressed in terms of 2 Θ (all values reflect an accuracy of ± 0.2), with the associated lattice "d" spacing (in angstroms) and relative peak intensities("RI"):

15

20

20

Table VI

<u>Diffraction angle ($2\theta, \pm 0.2$)</u>	<u>RI</u>	<u>Lattice Spacing ($\text{\AA} \pm 0.04$)</u>
16.1	Medium	5.49
18.4	Medium	4.83
21.6	Strong	4.11
23.5	Weak	3.78

having a characteristic 12 sample average dissolution profile in 900 mL of dissolution medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with 0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM of that shown in Table VII.

Table VII

Time (min.)	Average (% of active initially present released)	Range of % active released over n samples
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

Another aspect of the present invention is the provision of a pharmaceutical formulation comprising a hydrochloride monohydrate salt of Formula II in a capsule oral dosage form which has a Pharmacokinetic (PK) profile obtained under single dose rising rate study conditions in accordance with Table VIII (average of eight study subjects).

91

Table VIII

Dose (mg)	Cmax* (ng/mL)	Tmax**	AUC***	Half Life T1/2 (hours)
5	27.3	2	931	not calc.
10	52.7	2.5	1820	not calc
25	119	2.5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Mean maximum plasma concentration following single administration.

** Median time (hours) of maximum plasma concentration from administration.

*** Area under the plasma concentration time curve in ng·hr/mL for 0 to 72 hours post administration.

The invention further provides a method of treating nausea and/or emesis. It is believed that medicament of the invention comprising salts of the compound of Formula I may be useful in the provision of anti-nausea and anti-emesis treatment for nausea and emesis arising from any cause, for example, arising from chemotherapy, from radiation therapy, arising during a post-operative recovery period, arising from motion sickness, arising from morning sickness, and arising from inner ear disturbances and infections. However, it is believed that the compound of Formula I will be most effective in the provision of anti-nausea and/or anti-emesis treatment for delayed onset nausea and/or emesis associated with chemotherapy treatments, radiation treatments, and arising during a post-operative period. In some embodiments it is preferred to coadminister an NK-1 dosage form of the invention with other therapeutic agents, for example, a chemotherapeutic agent, for example, temozolomide and cisplatin, preferably temozolomide. In some embodiments the administration of additional therapeutic agents is selected from contemporaneous administration of additional therapeutic agents contained in a separate dosage form and simultaneous administration of a dosage form containing the granulate of the present invention along with one or more therapeutic agents.

a2

An example of contemporaneous administration is administering before, during, or after administration of a medicament comprising the granulate of the present invention, one or more additional therapeutic agents contained in one or more additional dosage forms. An example of simultaneous administration is a dosage form containing a medicament comprising multiple therapeutic agents. An example of the latter administration scheme is a capsule dosage form containing the NK-1 therapeutic agent together with one or more additional therapeutic agents, for example, a chemotherapeutic agent, for example, temozolomide. In some dosage forms containing more than one therapeutic agent it is preferred to prepare the formulation contained in the dosage form by introducing an admixture of all therapeutic agents into the formulation in place of the single drug substance, for example, the NK-1 salt of the present formulation.

In one form the therapy comprises administering a particulate form of a medicament comprising crystalline hydrochloride monohydrate salt of (5S,8S)-8-[[{(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy}-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (the monohydrate salt of Formula II), lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, pregelatinized starch, and magnesium stearate in an amount providing a therapeutically effective serum level of the hydrochloride monohydrate salt of Formula II for the treatment and/or prevention of nausea and emesis. In the administration of such particulate medicament, preferably the particulate is contained in a capsule.

Brief Description Of The Figures

Figure 1 presents a characteristic x-ray powder diffraction pattern of the crystalline hydrochloride monohydrate salt form of the compound of Formula I [Vertical Axis: Intensity CPS, counts (square root)) ; Horizontal Axis: Two Theta (degrees)].



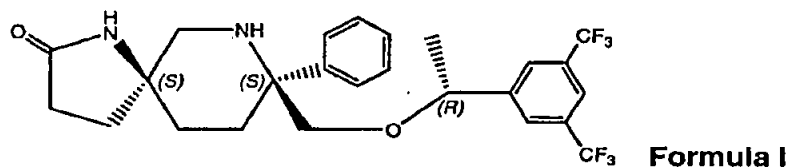
Figure 2 presents a plasma concentration vs time profile following a single dose administration of a medicament containing a hydrochloride salt of the compound of Formula I administration to healthy human volunteers.

Figure 3 presents a pharmacokinetic profile showing the plasma concentration vs time following a single day (Day 1) and multiple day (Day 10) administration of a medicament containing a hydrochloride salt of the compound of Formula I to healthy human volunteers, horizontal axis is post administration time (hours), vertical axis is plasma concentration (ng/mL).

Figure 4 presents the median and individual AUC values (area under the curve from 0 to 72 hours post single dose administration), vertical axis – AUC in ng hr/mL plasma, horizontal axis – single dose administered in mg of hydrochloride monohydrate salt of the compound of Formula I.

Detailed Description of the Invention

The preparation of tackykinin compounds useful as NK-1 receptor antagonists has been described in U.S. Patent No. 7,049,320, filed December 17, 2002 (herein, the '320 patent, which is incorporated herein by reference in its entirety), including (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy)-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (the compound of Formula I).



The preparation of salts of (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy)-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (the compound of Formula I), including the monohydrate hydrochloride salt of Formula II (shown above) and various tosylate salts, having physical and chemical properties useful in the provision of medicaments are disclosed in U.S. application No. 60/789,280 and 60/789,513, each of which is incorporated herein in its entirety by reference.

Two of the most debilitating side effects of cytotoxic chemotherapy are nausea and vomiting (emesis). There is both acute-phase chemotherapy induced nausea and emesis (CINE) and delayed-phase CINE. Acute-phase CINE occurs in the first 24 hours after chemotherapy administration while
5 delayed-phase CINE manifests from between 2 days and 5 days post chemotherapy administration. Acute-phase CINE has been managed by administering 5HT3 receptor antagonists, often in combination with a corticosteroid, for example, dexamethasone, this treatment has not been effective in managing delayed-phase CINE. It is believed that acute-phase
10 CINE and delayed-phase CINE arise from different physiological phenomena. It is believed that administration of an NK-1 receptor antagonist, for example, salts of (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, either alone or in combination with one or more of a corticosteroid, for example, dexamethasone and/or a 5HT3
15 receptor antagonist, for example, ondansetron, granisetron, palonosetron, dolasetron, or tropisetron will provide a therapy effective in treatment of CINE in humans.

In general, oral dosage forms which administer a therapeutic agent to a subject through the gastrointestinal tract are desirable because such dosage
20 forms offer ease of administration with minimal invasion of the subject receiving the therapy. Oral medicaments which are in a solid form, for example, tablets and capsules containing a particulate medicament, offer a discrete dosage form of the medicament, and provide the medicament in a form which is generally more robust in the environment in which the
25 medicament is handled and stored in comparison to liquid dosage forms. Accordingly, it is desirable to provide medicaments containing these NK-1 receptor antagonists in a solid dosage form amenable to oral administration.

The inventors have discovered that a particulate containing a salt of (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-
30 1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (active salt) can be prepared which has useful pharmacokinetic (PK) and dissolution properties in the provision of therapy to address CINE and other conditions amenable to treatment by the



administration of an NK-1 inhibitor, for example, nausea and/or emesis due to other causative factors, for example, motion sickness and morning sickness.

Surprisingly, this particulate can be prepared by combining an amount of the active salt with lactose monohydrate, croscarmellose sodium, and

5 pregelatinized starch and granulating the mixture with purified water, drying the granulate, blending the granulate with magnesium stearate and an additional amount of microcrystalline cellulose and croscarmellose sodium, and filling the resulting granulate blend into a gelatin capsule at a fill weight that provides the dosage form with the desired amount of active salt.

10 Surprisingly, the medicament of this formulation suitably provides a serum therapeutic level of the active salt when administered orally. It is believed that this formulation, when administered in an effective dosage amount, and optionally, administered along with a separate medicament containing either a 5HT3 receptor antagonists, for example, ondansetron, granisetron,

15 palonosetron, dolasetron, or tropisetron and/or one or more corticosteroid, for example, dexamethasone, will be useful in the management of CINE.

Optionally, the formulation of the invention can additionally include one or more 5HT3 receptor antagonist, for example ondansetron, granisetron, palonosetron, dolasetron, or tropisetron, and/or one or more corticosteroid, for
20 example, dexamethasone, in the provision of therapy in the treatment of both acute-phase and delayed-phase CINE. Whether administered as a separate medicament, or included in the formulation of the present invention, when utilized is it preferred for the 5HT3 receptor antagonist to be selected from ondansetron, granisetron, palonosetron, dolasetron, and tropisetron, and
25 when utilized, whether as a separate medicament or included in the formulation of the present invention, it is preferred for the corticosteroid to be selected from dexamethasone.

The present formulation can also contain additional therapeutic agents, for example, chemotherapeutic agents, for example, temozolomide, providing
30 a single medicament for administering chemotherapeutic treatment and relief and/or prevention of nausea and/or vomiting associated with such chemotherapeutic agent administration. Examples of dosage levels of



temozolomide are described in U.S. patent no. 5,939,098 (the '098 patent), issued August 17, 1999, European Patent 0858341B1 (the '341 patent), Grant date October 24, 2001, and published U.S. patent application no. 2006/0100188, published May 11, 2006 (the '188 publication). Each of the

5 '098 patent and '341 patent describes coadministration of temozolomide with a 5HT3 inhibitor to provide therapy for immediate onset nausea and vomiting associated with chemotherapy. The '188 publication, in Tables 1 and 2 (pages 2 to 3 therein) describes detailed dosing regimens for dosing temozolomide. In some embodiments it is preferred to provide a combination

10 of a salt of the compound of Formula I prepared in accordance with the present invention, or a pharmaceutical composition containing the salt, and other therapeutic agents, for example, a chemotherapeutic agent, for example, temozolomide and cisplatin, preferably temozolomide.

As used herein a combination includes: physically combined

15 therapeutic agents in a pharmaceutical composition for administering in a single dosage form; a medicament or kit containing multiple therapeutic agents in one or more containers; and providing therapy that includes providing a therapeutically effective level of the compound of Formula I and other therapeutic agents, for example, by contemporaneous or simultaneous

20 administration, as described herein, of more than one therapeutic agent. When a kit combination is provided, generally multiple medicaments are supplied in a form that will provide, upon administration to a patient in need of such therapy, a therapeutically effective amount of the active pharmaceutical ingredient(s) contained therein.

As used herein, contemporaneous administration of additional

25 therapeutic agents is administering a second medicament before, during, or after administration of a medicament comprising one or more of the salt forms of the present invention, where the second medicament contains one or more additional therapeutic agents in one or more additional dosage forms.

30 Coadministration of additional therapeutic agents can also be carried out by simultaneous administration of multiple therapeutic agents contained in a single dosage form.



It is believed also that this medicament may be useful in the treatment of other conditions amenable to treatment by administration of an NK-1 inhibitor, including, but not limited to, cough, morning sickness, and nausea and/or vomiting arising from motion sickness.

5 Preferably the active salt used in the formulations of the present invention is the crystalline hydrochloride monohydrate salt of (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy)-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, and a crystalline tosylate salt of (5S,8S)-8-[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy)-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, which salt has the X-ray powder diffraction
10 pattern shown in Figure 1. This salt has four most characteristic X-ray Powder Diffraction peaks present at a diffraction angle equal to those shown in Table IX, expressed in terms of 2θ (all values reflect an accuracy of ± 0.2), with the associated lattice "d" spacing (in angstroms) and relative peak
15 intensities("RI"):

Table IX

	<u>Diffraction angle ($2\theta, \pm 0.2$)</u>	<u>RI</u>	<u>Lattice Spacing ($\text{\AA} \pm 0.04$)</u>
	16.1	Medium	5.49
	18.4	Medium	4.83
20	21.6	Strong	4.11
	23.5	Weak	3.7

In general, salts suitable for use in the formulation of the present application may be prepared in accordance with the procedures described in U. S. provisional application Nos. 10/789,280 entitled "HYDROCHLORIDE
25 SALTS OF 8-[1-(3,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl)-ethoxymethyl]-8-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-one AND PREPARATION PROCESS THEREFOR", filed concurrently on April 5, 2006, , and in the application cofiled herewith under attorney's docket no. CD06453US01, each of which is incorporated herein by reference. Other suitable salts may be prepared in accordance with
30 the procedures described in U. S. Provisional application No. 60/789,513 entitled "SALTS OF 8-[1-(3,5-Bis-(trifluoromethyl)phenyl)-ethoxymethyl]-8-phenyl-1,7-diaza-spiro[4.5]decan-2-one AND PREPARATION PROCESS



THEREFOR", filed on April 5, 2006, which is incorporated herein by reference. Particularly preferred is the monohydrate hydrochloride salt of (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, identified therein as the monohydrate hydrochloride form 1 salt of the compound of Formula I, and depicted graphically above as the salt of Formula II.

EXAMPLES

Standard pharmaceutical manufacturing processes are utilized in the preparation of formulations of the present invention, including sieving, granulation, milling, fluid bed drying and powder mixing. For preparation of a granulate formula of the present invention these operations are carried out in accordance with the following general procedures. Blending operations are carried out in a high shear granulator manufactured by Dionsa. Granulation is carried out in the Dionsa granulator after the dry materials are blended to a homogeneous mixture. Wet milling is carried out in a Quadro Comil 197 equipped with a #5 mesh screen. Drying operations are carried out in a Strea Aeromatic T2 Fluid Bed dryer. Dry milling operations are carried out in a Quadro Comil 197 equipped with a 16 mesh screen. Blending operations are carried out in a Pharmatech Double Cone blender.

Unless noted to the contrary, all materials utilized in the formulations were articles of commerce meeting the current requirements of the United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF), and active salts were obtained using the procedures in the above described in patent application Nos. 60/789,280 and 60/789,513 filed concurrently on April 5, 2006, which are incorporated herein by reference in their entirety, and the application filed under Attorney's docket no CD06628L01US on March 22, 2007.

X-ray powder diffraction spectroscopic analysis of hydrochloride monohydrate salts was performed using using a Rigaku Miniflex spectrometer, employing the following procedure. Specimens for analysis were lightly packed onto a low-background plate. The specimens were exposed to the room environment with ambient temperature and humidity.



The Rigaku spectrometer was equipped with a six-plate carousel that rotated the specimen at 54 rpm, minimizing preferred orientations of the crystals in the sample studied. The Rigaku spectrometer was equipped also with a copper K α radiation source utilized without a K α 2 filter. The spectrometer was equipped also with a variable divergence slit and 0.3 mm receiving slit. Scan range was carried out from 2.0 to 40 °2 θ . Instrument calibration was verified using the Cu K α 1 peak for the 111 plane. During scanning, the step size was 0.02 degrees over step durations of 0.6 seconds. Data analysis was accomplished using Jade Plus (release 5.0.26) analysis software. The data were smoothed with a Savitzky-Golay parabolic filter at 11 points. Typically reported "d" spacing values are accurate to within ± 0.4 Å.

Samples preparation analysis in accordance with the above-described procedure were subjected to minimal preparation to prevent any form changes. Sample particles were lightly packed into the sample holder to insure that they formed a smooth surface and did not clump together. No solvents, drying or other preparation steps were used for other than the solvate samples prepared in accordance with the procedure described above.

Example I – Granulate Formulation

The drug substance used in the following procedure was the hydrochloride monohydrate salt of (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxymethyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one (herein, the hydrochloride monohydrate salt) has an X-ray powder pattern shown in Figure I. The powder pattern of Figure I has four most characteristic peaks observed at 2 θ = 16.1(m), 18.4(m), 21.6(s), and 23.5 (w)), produced in accordance with the above-referenced procedures. A granular formulation for filling into gelatin capsules containing the hydrochloride monohydrate salt for the provision of dosage forms containing the salt in an amount of 2.5 mg/dose or 10 mg/dose and 50 mg/dose was prepared in accordance with the following procedure. The weight of each of the granulate constituents used is reported below in Table XIII, which varies slightly in the amount of filler employed for each dosage strength of capsule produced from the granulate.

430

The granulate was produced such that 300 mg of the powder provided the indicated amount of drug substance. The granulate for all dosage strengths was prepared in accordance with the following procedure.

Drug substance was hand sieved through a 600 micron screen, and
5 the remaining excipients were screened through a 1000 micron screen prior to use. The amount of drug substance indicated in Table XIII and the amount of lactose monohydrate (impalpable grade) indicated in Table XIII as "premix" were placed into the granulator and blended for 2 minutes at an impeller speed of 133 RPM to create a uniform blend. The amount of lactose
10 monohydrate (impalpable grade) indicated in Table XIII as "main mix", the amount of croscarmellose sodium (NF Phr. Europe) indicated in Table XIII as intergranular, and the amount of starch indicated in Table XIII were added to the granulator and blended for 2 minutes at a 133 RPM impeller speed. With the granulator operating, purified water was pumped into the dry-blended
15 materials (up to 3600 ml at an addition rate of 75 g/min) to agglomerate the blended materials until a granulate having 32 wt.% water content was thereby formed. The wet granulate was wet-milled and sized using a conical screen mill equipped with a #5 mesh screen to provide classified wet granulate. The classified wet granulate was transferred into the fluid bed dryer and dried to a
20 target weight of less than 3 wt.% free water (determined by loss on drying). The dried granulate was milled in the conical mill through a 16 mesh screen. The dry-milled granulate is transferred to the blender along with the weight of croscarmellose sodium indicated in Table XIII as "extragranular", and the weight of microcrystalline cellulose (Avicel PH102) indicated in Table XIII.
25 The constituents were blended for 20 minutes at 15 RPM. The weight of magnesium stearate (Non-bovine, NF) indicated in Table XIII was screened through a 425 micron screen and added to the blender. The constituents were blended for 10 minutes at 15 RPM, and the blended formulation was discharged for encapsulation.

30 As mentioned above, Table XIII, which follows, shows the weights of each of the constituents used for preparing granulate which was used to fill capsules in the indicated dosage range.

3

Table XIII

Constituent	2.5 mg dosage	10 mg dosage	50 mg dosage
Active Salt	100.0 g	400.0g	1000.0 g
Lactose Monohydrate (premix)	1600.0 g	1600.0 g	1600.0 g
Lactose Monohydrate (main mix)	5560.0 g	5260.0 g	1030.0 g
Microcrystalline Cellulose	2400.0 g	2400.0 g	1200.0 g
Pregelatinized Starch	1800.0 g	1800.0 g	900.0 g
Croscarmellose Sodium (intergranular)	240.0 g	240.0 g	120.0 g
Croscarmellose Sodium (extragranular)	240.0 g	240.0 g	120.0 g
Magnesium Stearate	60.0 g	60.0 g	30.0 g

Samples of capsules filled with 300 mg of the granulate formulations prepared above to provide 2.5 mg, 10 mg, or 50 mg of the active salt, according to the formulation filled into the capsule. Representative samples of the filled capsules were subjected to dissolution tests. The dissolution testing apparatus was a USP2 apparatus Paddle Stirrer filled with 900 mL of dissolution medium consisting of 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with 0.05 M sodium acetate at pH 4.5. Tests were conducted at ambient temperature. The test was carried out by stabilizing the dissolution medium at the test temperature with the paddles set at 75 RPM. Test capsules are dropped into the dissolution medium with the paddles actuated. Periodically aliquot samples of the dissolution media are withdrawn and analyzed by HPLC for active content. The total amount of active present in the dissolution media is calculated based on the HPLC determination, and reported as a percentage of the total amount of active contained in the capsule introduced into the dissolution media. The results for each sample are shown below in Table X. It will be found that capsules prepared in accordance with the above-described procedure when tested under S-1

conditions as a 6 tablet average with have a Q-45 of not less than 75% with no single tablet exceeding 80 %.

Table X

Time (min.)	Average (% of active initially present released)	Range of % active released over n samples
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

Single doses of the encapsulated formulation ranging from 5 mg of the active salt (2 X 2.5 mg capsules) to 200 mg of active salt (4 X 50 mg capsules) were administered to 6 cohorts each consisting of 10 healthy human volunteers, eight of whom were randomly selected to receive the active drug and two of whom were randomly selected to receive placebo. Blood samples were collected from each volunteer at predose (hour 0) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, and 72 hours. The serum drug levels of the volunteers receiving active drug are present graphically in Figure 2. The pharmacokinetic (PK) data from this study is summarized in Table XI below.

Table XI

Dose (mg)	Cmax* (ng/mL)	Tmax**	AUC***	Half Life T1/2 (hours)
5	27.3	2	931	not calc.
10	52.7	2.5	1820	not calc
25	119	2.5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Mean maximum plasma concentration following single administration.

** Median time (hours) of maximum plasma concentration from administration.

*** Area under the plasma concentration time curve in ng·hr/mL for 0 to 72 hours post administration.

Figure 4 presents the AUC data graphically, both with respect to individual data points (black circles) and statistical mean of the test group (line). These data indicate that the formulation provides the active salt in a form that is rapidly absorbed and provides increasing exposure of the active in a dose-related manner.

In a second study, three cohorts of 8 healthy volunteers each were administered 10, 25, or 50 mg per day for each of 10 days. Administration in every case followed a 10 hour fast. Blood samples were collected from each volunteer at predose (hour 0) and 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, and 72 hours on each of days 1 and 10. The results of this study are present graphically in Figure 3A (day 1) and 3B (day 10), and summarized in Table XII below.

Table XII

Dose	Cmax* (ng/mL)	Tmax**	AUC***	Half Life T1/2 (hours)
Day 1 Data				
10 mg	48.6	3	673	not calc.
25 mg	139	2	1950	not calc
50 mg	254	3	3400	not calc
Day 10 Data				
10 mg	180	3	3590	238
25 mg	491	2	9720	not calc.
50 mg	895	2.5	17700	172

*Mean maximum plasma concentration following single administration.

** Median time (hours) of maximum plasma concentration from administration.

*** Area under the plasma concentration time curve in ng·hr/mL for 0 to 72 hours post administration.

These data show that the active is rapidly absorbed and that exposure increases with increasing dose. The half-life is independent of dose and consistent with that observed from the single dose studies. Accumulation is

A handwritten signature or set of initials, possibly 'JH', located in the top right corner of the page.

consistent with the long half life of the active and is approximately 5-fold of the single dose.

What is claimed is

1. A pharmaceutical formulation comprising a crystalline hydrochloride monohydrate salt of (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, pregelatinized starch, and magnesium stearate.

2. The formulation of claim 1 having the following PK profile

Dose (mg)	Cmax* (ng/mL)	Tmax**	AUC***	T1/2 (hours)
5	27.3	2	931	not calc.
10	52.7	2.5	1820	not calc
25	119	2.5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Mean maximum plasma concentration following single administration.

** Median time of maximum plasma concentration from administration.

*** Integrated concentration over the period 0 to 72 hours post administration.

3. The formulation of either claim 1 or claim 2 wherein the hydrochloride monohydrate salt has an X-ray Powder Diffraction Pattern containing the following characteristic peaks expressed in terms of diffraction angle (in 2θ , all values reflect an accuracy of ± 0.2): 16.1; 18.4; 21.6; 23.5.

4. A capsule containing an amount of the formulation of either of claims 1 or 2 providing a 2.5 mg dose of the hydrochloride monohydrate which provides the following dissolution profile in 900 mL of dissolution medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with

0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus
Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM

Time (min.)	Average % of active initially present released	Range of % active released
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

- 5 5. A capsule containing an amount of the formulation of either of claims 1
or 2 providing a 10.0 mg dose of the hydrochloride monohydrate which
provides the following dissolution profile in 900 mL of dissolution
medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with
0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus
10 Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM.

Time (min.)	Average % of active initially present released	Range of % active
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

- 15 6. A capsule containing an amount of the formulation of either of claims 1
or 2 providing a 50.0 mg dose of the hydrochloride monohydrate which
provides the following dissolution profile in 900 mL of dissolution
medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with
0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus
Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM

Time (min.)	Average % of active initially present released	Range of % active released over n samples
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

- 5 7. A method of treating and/or preventing nausea and/or emesis in a mammal comprising administering to the mammal the formulation of either of claims 1 or 2.
- 10 8. A method of treating and/or preventing nausea and/or emesis in a mammal comprising administering to the mammal the formulation of claims 3.
9. The formulation of either of claims 1 to 2 wherein said lactose is lactose monohydrate.
- 15 10. A capsule filled with a granulate of Formula I which is characterized by having a Q-45 of not less than 75% when tested as a six tablet average under S-1 conditions.
- 20 11. A pharmaceutical formulation according to either of claims 1 or 2 prepared by the process comprising:
- (a) preparing a granulate by the process comprising:
- (i) dry blending crystalline hydrochloride monohydrate salt of Formula I, lactose monohydrate, croscarmellose sodium and pregelatinized starch to provide a homogeneous powder blend;

- (ii) granulating the homogeneous powder blend provided in Step "a" with purified water until a granulate containing less than about 32 wt.% water is provided;
- (iii) wet milling the granulate provided in step "b" through an 8 to 10 mesh screen sieve; and
- (iv) drying the wet, milled granulate produced in Step "c" in a fluid bed dryer; and
- (b) dry blending the granulate prepared in Step "a" with microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, and magnesium stearate to form a homogeneous powdered formulation.
12. A capsule containing an amount of the formulation of claim 11 providing a 2.5 mg dose of the hydrochloride monohydrate which provides the following dissolution profile in 900 mL of dissolution medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with 0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM

Time (min.)	Average % of active initially present released	Range of % active released
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

13. A capsule containing an amount of the formulation of claim 11 providing a 10.0 mg dose of the hydrochloride monohydrate which provides the following dissolution profile in 900 mL of dissolution medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with

0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus
Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM

Time (min.)	Average % of active initially present released	Range of % active released
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

5

14. A capsule containing an amount of the formulation of claim 11 providing a 50.0 mg dose of the hydrochloride monohydrate which provides the following dissolution profile in 900 mL of dissolution medium comprising 0.25% sodium lauryl sulfate solution buffered with 0.05 M sodium acetate at pH 4.5 determined using a USP 2 Apparatus Paddle Stirrer with sinkers operated at 75 RPM

10

Time (min.)	Average % of active initially present released	Range of % active released
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

15. A method of providing anti-emesis treatment and/or anti-nausea treatment to a mammal in need thereof comprising administering to the mammal the formulation of any of claims 10, and 12, to 15.

15

16. The formulation of claim 11 having the following PK profile when administered to a human.

Dose (mg)	Cmax* (ng/mL)	Tmax**	AUC***	T1/2 (hours)
5	27.3	2	931	not calc.
10	52.7	2.5	1820	not calc
25	119	2.5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Mean maximum plasma concentration following single administration.

** Median time of maximum plasma concentration from administration.

*** Integrated concentration over the period 0 to 72 hours post administration

17. The formulation of claim 1 further comprising a chemotherapeutic agent.
18. The formulation of claim 17 wherein the chemotherapeutic agent is temozolomide.
19. A method of providing therapy for delayed onset emesis and/or delayed onset nausea along with chemotherapy by administering the formulation of either of claims 17 or 18 to a patient in need of chemotherapy.
20. The treatment method of claim 15 further comprising contemporaneous administration of a chemotherapeutic agent.
21. The treatment method of claim 20 wherein the chemotherapeutic agent is temozolomide.

22. A method of treating and/or preventing nausea and/or emesis in a mammal comprising administering to the mammal the formulation of claim 4.

5 23. A method of treating and/or preventing nausea and/or emesis in a mammal comprising administering to the mammal the formulation of claim 5.

10 24. A method of treating and/or preventing nausea and/or emesis in a mammal comprising administering to the mammal the formulation of claim 6.

15 25. The process of claim 11 wherein the crystalline hydrochloride monohydrate salt used in Step "a" has an X-ray powder diffraction spectrum containing the following characteristic peaks expressed in terms of diffraction angle (in 2θ , all values reflect an accuracy of ± 0.2) lattice "d" spacing (in angstroms) and relative peak intensities ("RI") shown in Table Ia; and

Table Ia

<u>Diffraction angle ($2\theta \pm 0.2$)</u>	<u>RI</u>	<u>Lattice Spacing ($\text{\AA} \pm 0.04$)</u>
16.1	Medium	5.49
18.4	Medium	4.83
21.6	Strong	4.11
23.5	Weak	3.78

25

26. The combination of the formulation of claim 1 and other therapeutic agents.

Figure 1

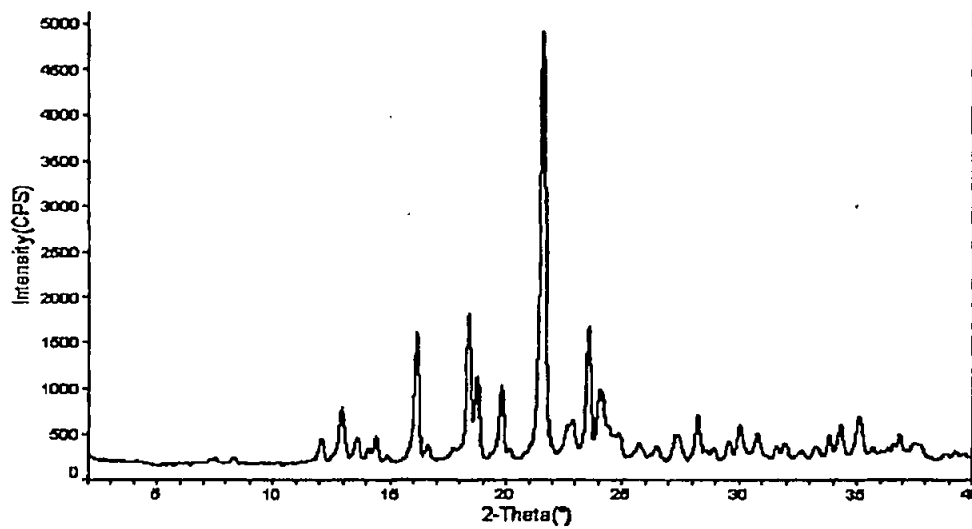
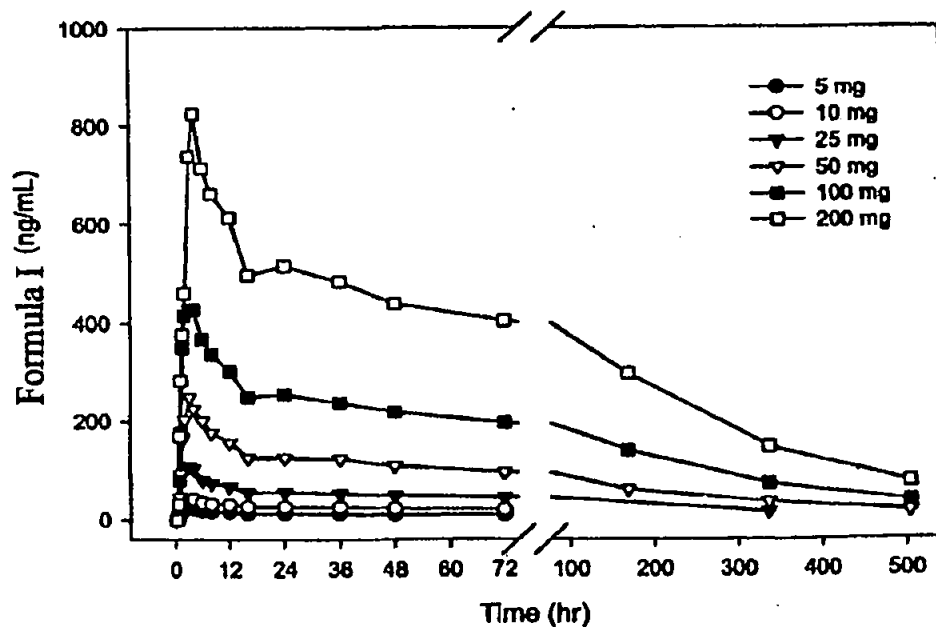


Figure 2



2B

Figure 3A

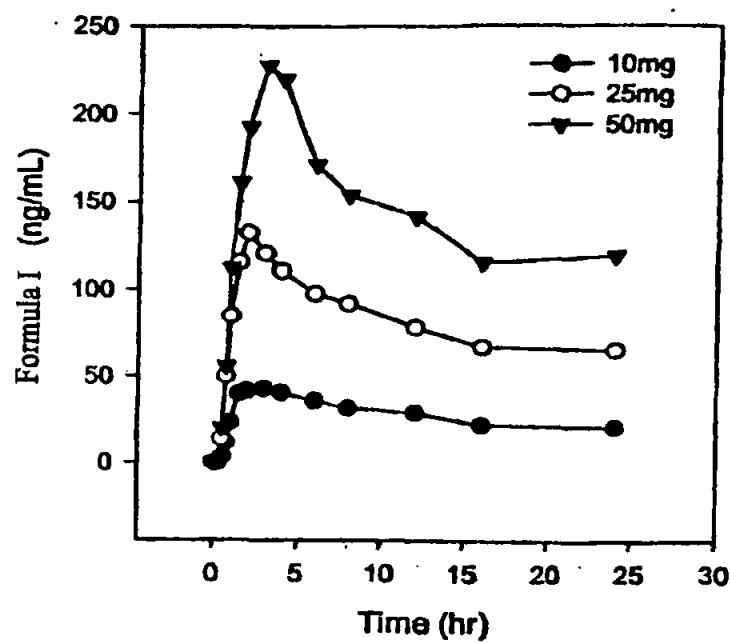


Figure 3B

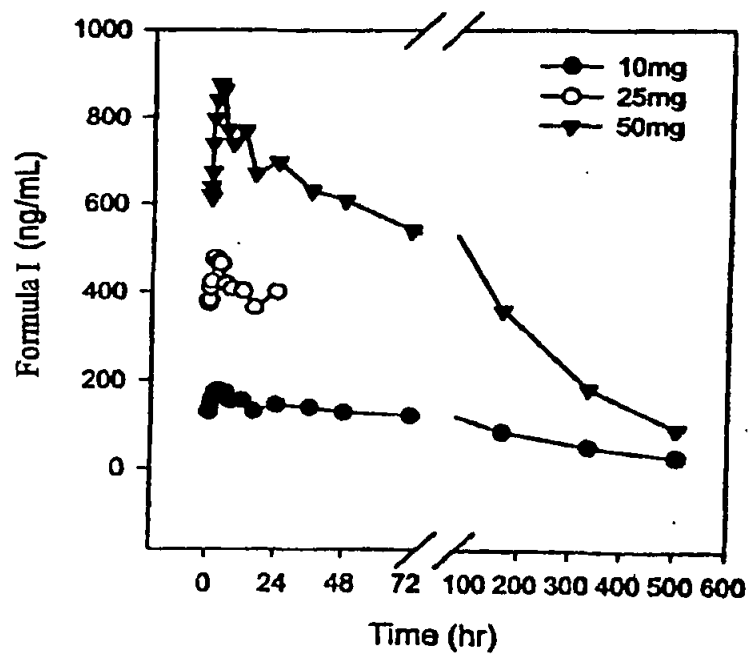
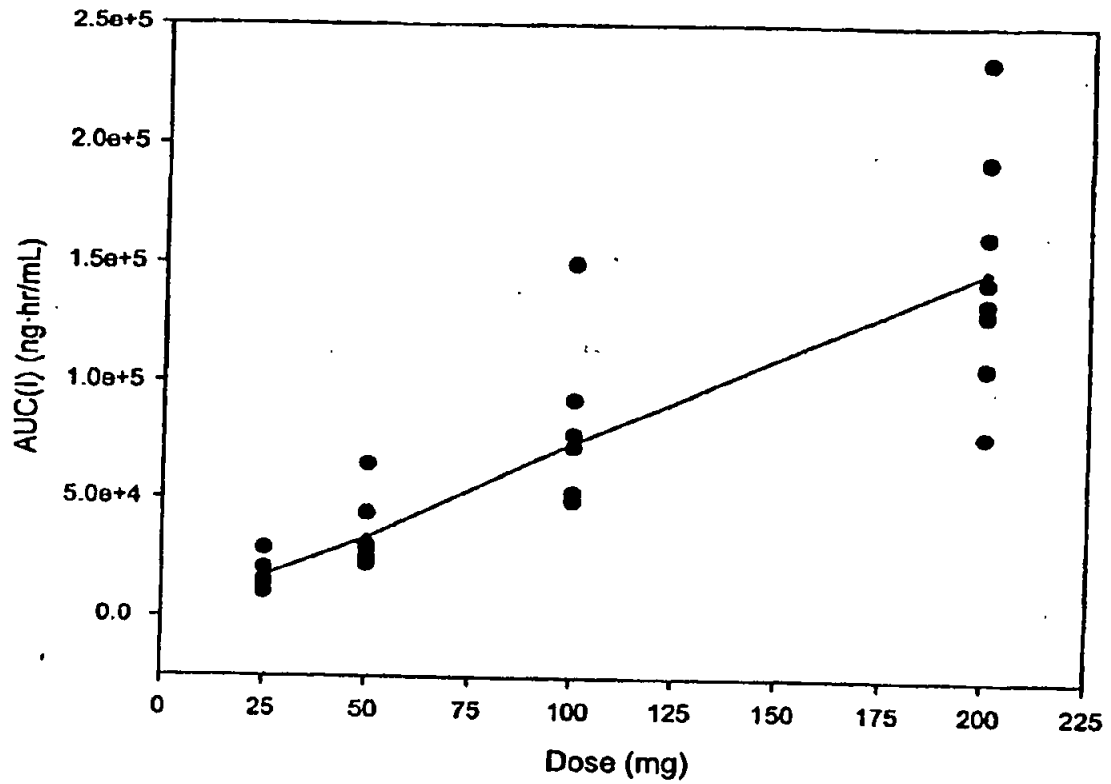


Figure 4

15

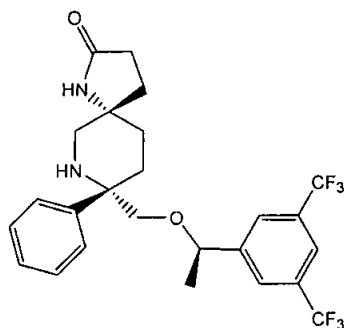
FORMULACIONES FARMACÉUTICAS: SALES DE
8-[1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-
espiro[4.5]decan-2-ona y MÉTODOS DE TRATAMIENTO UTILIZANDO LAS
MISMAS

CAMPO DEL INVENTO

Esta aplicación se refiere en general a las formulaciones farmacéuticamente útiles compuestas por las sales de la 8-[1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona y métodos de tratamiento empleando las mismas.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

La preparación de las diazaespirodecan-2-onas nombradas (según la nomenclatura Bielstein) 8-[1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, por ejemplo, (5S,8S)-8-[[1-(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de la Fórmula I) se divulga en la Aplicación de patente de los EE.UU. publicada Nº 7,049,320 otorgada el 23 de mayo de 2006 (la patente '320), la cual se incorpora al presente en su totalidad como referencia.



Los compuestos revelados en la publicación '320 se clasifican como compuestos de taquiquina, y son antagonistas de los receptores neuropéptidos de la neuroquinina-1 (los antagonistas del receptor "NK-1"). Los antagonistas del receptor "NK-1" han demostrado ser agentes terapéuticos útiles. Por ejemplo la Patente de los EE.UU. Nº 5,760,018 (1998) describe

varios antagonistas del receptor "NK-1" como útiles para el tratamiento de dolor, inflamación, migraña y émesis (vómito), y cada una de las Patentes de las EE.UU. N°s 5,620,989 (1997), WO 95/19344 (1995), WO 94/13639 (1994), y WO 94/10165 (1994) han descrito antagonistas de los receptores "NK-1" adicionales que son útiles para el tratamiento del tratamiento de dolor, nocicepción e inflamación. Se describen antagonistas del receptor KN_1 adicionales en Wu et al, Tetrahedron **56**, 3043-3051 (2000); Rombouts et al, Tetrahedron Letters **42**, 7397-7399 (2001); y Rogiers et al, Tetrahedron **57**, 8971-8981 (2001). Entre los muchos compuestos divulgados en la patente '320 antes mencionada se encuentran algunas diazaespirodecan-2-onas novedosas, incluyendo el compuesto de la Fórmula I, el cual se considera útil para el tratamiento de la náusea y émesis vinculadas a los tratamientos de quimioterapia (Chemotherapy-induced nausea and emesis, CINE). La émesis ha representado un problema en la quimioterapia. Los agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, cisplatina, carboplatina y temozolomida han sido asociados con náusea y vómito iniciados tanto agudos como retardados. Se sabe que se debe administrar agentes quimioterapéuticos con un antiemético, por ejemplo como se describe en la Patente de los EE.UU. N° 5,939,098, la cual describe una coadministración de temozolomida y con ondansetrón, no obstante tal terapia resulta ineficaz en la prevención de náusea y vómito iniciados retardados.

Se deben proveer compuestos identificados como poseedores de actividad terapéutica en una formulación adecuada para la administración al paciente que necesita de las propiedades terapéuticas del compuesto. En general, se prefieren las formas de dosis adecuadas para la administración oral debido a su facilidad de administración, invasividad mínima del procedimiento de administración y la comodidad para proveer el medicamento en una variedad de tamaños de dosis discretos. En general se prefiere proveer una forma de dosis sólida oral la cual administra el agente terapéutico al receptor a través del tracto gastrointestinal.

Objetivos

En vista de lo anterior, lo que se desea es una forma de dosis administrable de manera oral que contenga una sal del compuesto de la

Fórmula I. Lo que se desea adicionalmente es una forma de dosis que proporcione niveles de suero del agente terapéutico eficaces terapéuticamente la cual sea resistente ante la degradación bajo condiciones medioambientales en las cuales se manipula y almacena.

5

RESUMEN DEL INVENTO

Este invento proporciona estos y otros objetivos, el cual en un aspecto proporciona una formulación farmacéutica granular compuesta de una sal cristalina de hidrocloreuro del compuesto de la Fórmula I mezclada con uno o más excipientes, y opcionalmente, uno o más antagonistas del receptor 5HT-3, y opcionalmente un corticosteroide. Al emplearse, preferiblemente se selecciona el antagonista del receptor 5HT-3 a partir de Zofran (ondansetrón), Kytril (granisetron), Aloxi (palonosetrón), Anzemet (dolasetron), Navoban (tropisetron), y al emplearse, el corticosteroide seleccionado preferiblemente será dexametasona. En algunas incorporaciones preferidas, la composición granular consta de una sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, sodio croscarmeloso, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio. En algunas incorporaciones, la composición granular está contenida en una cápsula de gelatina.

En algunas incorporaciones la composición farmacéutica consta de una sal cristalina de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, seleccionada de una sal de hidrocloreuro y una sal de tosilato. En algunas incorporaciones preferidas, la sal es una sal cristalina de hidrocloreuro de monohidrato que posee las características de picos de difracción de rayos X de muestras en polvo presentes a un ángulo de difracción igual a aquellos mostrados en la Tabla I, expresado en términos de 2θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0.2), con el espaciado reticular "d" (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (relative peak intensities, RI):

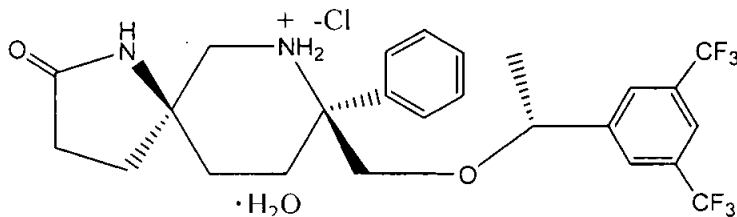
118

Tabla I

Ángulo de difracción ($2\theta, \pm 0,2$ RI Espaciado reticular ($\text{\AA} \pm 0,04$)

5	16,1	Medias	5,49
	18,4	Medias	4,83
	21,6	Fuertes	4,11
	23,5	Débiles	3,78

Otro aspecto de este invento es la provisión de una dosis oral sólida en forma de cápsula compuesta por una dosis de 2,5 mg de una forma de sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de monohidrato de hidrocloreuro de la Fórmula II),



Fórmula II

con los picos de difracción de rayos X de muestras en polvo característicos a un ángulo igual a aquellos mostrados en la Tabla II, expresados en términos de 2θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0.2), con el espaciado reticular "d" (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (relative peak intensities, RI):

Tabla II

25	Ángulo de difracción ($2\theta, \pm 0,2$ <u>RI</u> <u>Espaciado reticular ($\text{\AA} \pm 0,04$)</u>
	16,1 Medias 5,49
	18,4 Medias 4,83
	21,6 Fuertes 4,11
	23,5 Débiles 3,78;

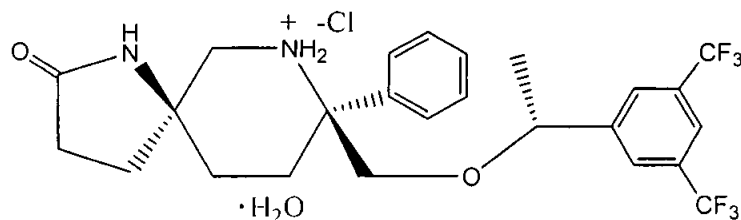
y teniendo un perfil de disolución promedio en 12 muestras característico en 900 mL de medio de disolución compuesto de 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5

determinado utilizando un Dispositivo agitador con palas USP 2 operado a 75 RPM de lo mostrado en la Tabla III.

Tabla III

Tiempo (min.)	Promedio (% de activo presente inicialmente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

Otro aspecto de este invento es la provisión de una dosis oral sólida en forma de cápsula compuesta por una dosis de 10,0 mg de una forma de sal cristalina de monohidrato de hidrocloreto de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de monohidrato de hidrocloreto de la Fórmula II),



Fórmula II

con los picos de difracción de rayos X de muestras en polvo característicos a un ángulo igual a aquellos mostrados en la Tabla IV, expresados en términos de 2θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0.2), con el espaciado reticular "d" (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (relative peak intensities, RI):

Tabla VI

Ángulo de difracción ($2\theta, \pm 0.2$)	RI	Espaciado reticular ($\text{\AA} \pm 0.04$)
16,1	Medias	5,49
18,4	Medias	4,83
21,6	Fuertes	4,11
23,5	Débiles	3,78

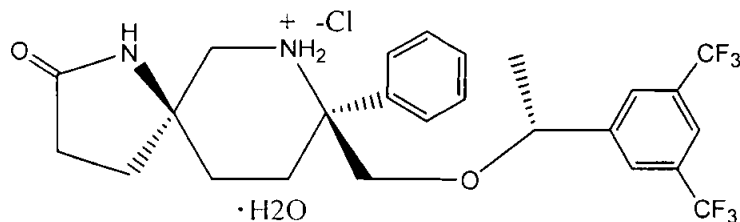
50

y teniendo un perfil de disolución promedio en 12 muestras característico en 900 mL de medio de disolución compuesto de 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Dispositivo agitador con palas USP 2 operado a 75 RPM de lo mostrado en la Tabla V.

Tabla V

Tiempo (mín.)	Promedio (% de activo presente inicialmente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

Otro aspecto de este invento es la provisión de una dosis oral sólida en forma de cápsula compuesta por una dosis de 50,0 mg de una forma de sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-díaza-espiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de monohidrato de hidrocloreuro de la Fórmula II),



Fórmula II

con los picos de difracción de rayos X de muestras en polvo característicos a un ángulo igual a aquellos mostrados en la Tabla VI, expresados en términos de 2θ (todos los valores reflejan una exactitud de ± 0.2), con el espaciado reticular "d" (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (relative peak intensities, RI):

Tabla VI

Ángulo de difracción (2θ , ± 0.2)	RI	Espaciado reticular ($\text{\AA}$, ± 0.04)
16,1	Medias	5,49
18,4	Medias	4,83

51

21,6	Fuertes	4,11
23,5	Débiles	3,78

5 y teniendo un perfil de disolución promedio en 12 muestras característico en 900 mL de medio de disolución compuesta por 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Dispositivo agitador con palas USP 2 operado a 75 RPM de lo mostrado en la Tabla VII.

Tabla VII

Tiempo (mín.)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

10

Otro aspecto de este invento es la provisión de una formulación farmacéutica compuesta por una sal de monohidrato de hidrocloreuro de la Fórmula II en una forma de dosis en cápsula oral la cual posee un perfil farmacocinético (Pharmacokinetic, PK) obtenido bajo condiciones de estudio con una tasa en aumento de dosis sencilla según la Tabla VIII (promedio de 15 ocho pacientes de estudio).

Tabla VIII

Dosis (mg)	C _{máx} * (ng/mL)	T _{máx} **	AUC (área bajo la curva)***	Semivida T _{1/2} (horas)
5	27,3	2	931	no calc.
10	52,7	2,5	1820	no calc.
25	119	2,5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Máxima concentración promedio en plasma posterior a la administración de dosis sencilla.

**Tiempo promedio (horas) de máxima concentración en plasma a partir de la administración.

5 *** Área bajo la curva de tiempo de concentración en plasma en ng·hr/mL correspondiente a 0 a 72 horas posteriores a la administración.

El invento proporciona además un método para tratar la náusea y/o
10 émesis. Se considera que el medicamento del invento está compuesto por sales del compuesto de la Fórmula I que podrían ser útiles para la provisión de tratamientos contra la náusea y contra la émesis para la náusea y émesis que
15 surjan por cualquier causa, por ejemplo, causados por quimioterapia, por terapia de radiación, que surjan durante un período de recuperación postoperatorio, enfermedad del movimiento y de cualquier perturbación e infecciones del oído interno. No obstante, se considera que el compuesto de la
Fórmula I será más eficaz en la provisión de tratamiento para la náusea y/o émesis en el caso de náusea y/o émesis iniciadas retardadas asociadas a los
tratamientos de quimioterapia, radiación, y que surjan de un período postoperatorio. En varias incorporaciones se prefiere administrar una
20 combinación de una dosis de una forma de NK-1 del invento junto con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, temozolomida y cisplatina, preferiblemente temozolomida. En varias incorporaciones, se selecciona la administración de agentes terapéuticos
adicionales de la administración contemporánea de agentes terapéuticos
25 adicionales contenidos en una forma de dosis separada y la administración simultánea de una forma de dosis compuesta del granulado de este invento junto con uno o más agentes terapéuticos.

Un ejemplo de la administración contemporánea es administrar antes,
durante o después de la administración de un medicamento compuesto del
30 granulado de este invento, uno o más agentes terapéuticos adicionales contenidos en una o más formas de dosis adicionales. Un ejemplo de la administración simultánea es una cápsula que contenga un medicamento compuesto de agentes terapéuticos múltiples, contenidos en una forma de dosis sencilla. Un ejemplo del último esquema de administración es una dosis
35 en forma de cápsula compuesta del agente terapéutico NK-1 junto con uno o



más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente quimioterapéutico, por ejemplo, temozolomida. En algunas formas de dosis compuestas de más de uno solo agente terapéutico es preferible preparar la formulación contenida en la forma de dosis introduciendo una mezcla de todos los agentes terapéuticos en la formulación presente de una sustancia de fármaco sencillo, por ejemplo la sal NK-1 de la esta formulación.

En una forma, la terapia comprende la administración de una forma particulada de un medicamento compuesto de la sal de monohidrato de hidrocloreuro de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (la sal de monohidrato de la Fórmula II), monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, sodio croscarmeloso, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio en una cantidad que proporcione un nivel de suero eficaz terapéuticamente de la sal de monohidrato de hidrocloreuro de la Fórmula II para el tratamiento y/o prevención de la náusea y émesis. En la administración de tal medicamento particulado, preferiblemente el particulado se encuentra contenido en una cápsula.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS ILUSTRACIONES

La Figura 1 presenta u patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo característico de la forma de sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro del compuesto de la Fórmula I [Eje vertical: Intensidad CPS, conteo (raíz cuadrada)) ; Eje horizontal: Dos teta (grados)].

La Figura 2 presenta una concentración en plasma versus un perfil temporal posterior a una administración de dosis simple de un medicamento compuesto de una sal de hidrocloreuro de un compuesto de la administración de la Fórmula I a voluntarios humanos saludables.

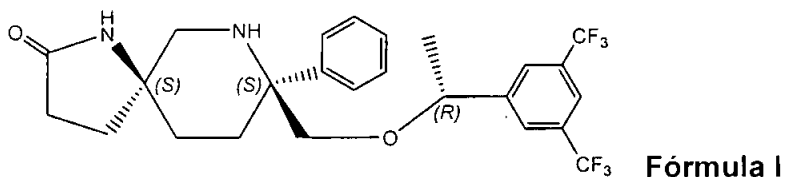
La Figura 3 presenta un perfil farmacocinético mostrando la concentración en plasma versus tiempo posterior a la administración de un solo día (Día 1) y días múltiples (Día 10) del medicamento compuesto de una sal de hidrocloreuro del compuesto de la Fórmula I a voluntarios humanos saludables, el eje horizontal representa el tiempo (horas) de postadministración, el eje vertical es la concentración en plasma (ng/mL).

54

La Figura 4 presenta los valores AUC promedio e individuales (área bajo la curva de 0 a 72 horas posteriores a la administración de la dosis sencilla) eje vertical: AUC en ng hora/mL plasma, eje horizontal: dosis sencilla administrada en mg de sal de monohidrato de hidrocloreuro del compuesto de la Fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

La preparación de los compuesto de la taquiquinina útiles como antagonistas del receptor NK-1 se ha descrito en la Patente de los EE.UU. Nº 7,049,320, presentada el 17 de diciembre de 2002 (en este documento, la patente '320 la cual se incorpora al presente como referencia en su totalidad), incluyendo (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de la Fórmula I).



La preparación de las sales de la (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona (el compuesto de la Fórmula I), incluyendo la sal de hidrocloreuro de monohidrato de la Fórmula II (indicada más arriba) y varias sales de tosilato, conteniendo propiedades físicas y químicas útiles para la provisión de medicamentos se divulga en la Aplicación de patente de los EE.UU. Nº 60/789,280 y 60/789,513, cada una de las cuales se incorpora al presente en su totalidad como referencia.

Dos de los efectos secundarios más debilitantes de la quimioterapia citotóxica son náusea y vómito (émesis). Se produce tanto náusea y émesis causada por quimioterapia de fase aguda (CINE) como CINE de fase retardada. La CINE de fase aguda se produce durante las primeras 24 horas de la administración de quimioterapia mientras que la CINE de fase retardada se manifiesta a partir de los 2 a los 5 días posteriores a la administración de la quimioterapia. La CINE de fase aguda se ha controlado mediante la administración de antagonistas del receptor 5HT₃, con frecuencia combinados con un corticosteroide, por ejemplo, dexametasona, este tratamiento ha sido



ineficaz para controlar la CINE de fase retardada. Se considera que la CINE de fase aguda y la CINE de fase retardada surgen a partir de distintos fenómenos fisiológicos. Se considera que la administración de un antagonista del receptor NK-1, por ejemplo sales de la (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, tanto por sí solas o en combinación con uno o más corticosteroides, por ejemplo, dexametasona y/o un antagonista del receptor 5HT3, por ejemplo ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron o tropisetron, proporcionarán una terapia eficaz en el tratamiento de la CINE en humanos.

10) En general, las formas de dosis orales que administran el agente terapéutico a un paciente a través del tracto gastrointestinal son adecuadas ya que tales formas de dosis ofrecen facilidad de administración mínimamente invasiva en el paciente receptor de la terapia. Los medicamentos orales de forma sólida, por ejemplo, tabletas y cápsulas que contienen un medicamento particulado, ofrecen una forma de dosis discreta del medicamento y proporcionan el medicamento en una forma generalmente más resistente al medioambiente en el cual se manipula y almacena el medicamento en comparación con las formas de dosis líquidas. Por consiguiente, es deseable proporcionar medicamentos que contengan estos antagonistas del receptor NK-1 en una forma de dosis sólida dispuesta a la administración oral.

Los inventores han descubierto que se puede preparar un particulado compuesto de una sal de la (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona que posea una farmacocinética (PK) útil y propiedades de disolución para la provisión de la terapia para tratar la CINE y otras condiciones dispuestas a tratamiento mediante la administración de un inhibidor NK-1, por ejemplo, náusea y/o émesis debido a otros factores causales, por ejemplo, enfermedad del movimiento y émesis gravídica. Sorprendentemente, se puede preparar este particulado combinando una cantidad de la sal activa con monohidrato de lactosa, sodio croscarmeloso y almidón pregelatinizado y granulando la mezcla con agua purificada, secando el granulado, mezclando el granulado con estearato de magnesio y una cantidad adicional de celulosa microcristalina y sodio croscarmeloso, y llenando la mezcla granulada resultante en un cápsula de gelatina a un peso de llenado que proporcione la forma de dosis con la

cantidad deseada de la sal activa. Sorprendentemente, el medicamento de esta formulación proporciona un nivel terapéutico de suero adecuado de la sal activa cuando se administra en forma oral. Se considera que esta formulación, cuando es administrada en una cantidad de dosis eficaz, y opcionalmente, administrada en combinación con un medicamento separado compuesto de antagonistas del receptor 5HT3, por ejemplo, ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron o tropisetron y/o uno o más corticosteroides, por ejemplo, dexametasona, sería útil para controlar la CINE. Opcionalmente, la formulación del invento puede adicionalmente incluir uno o más antagonistas del receptor 5HT3, por ejemplo ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron o tropisetron, y/o uno o más corticosteroides, por ejemplo dexametasona para la provisión de terapia en el tratamiento tanto de CINE de fase aguda como retardada. Tanto administrado como un medicamento separado, como incluido en la formulación de este invento, cuando se utilice, es preferible seleccionar el antagonista receptor de 5HT3 a partir del ondansetrón, granisetron, palonosetrón, dolasetron y tropisetron y cuando se utilice, bien como un medicamento separado como incluido en la formulación de este invento, es preferible seleccionar el corticosteroide a partir de la dexametasona.

Esta formulación también puede constar de agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, temozolomida, proporcionando un medicamento sencillo para la provisión del tratamiento quimioterapéutico y alivio y/o prevención de la náusea y/o vómito vinculados con tal administración del agente terapéutico. Ejemplos de niveles de dosis de la temozolomida se describen en la Patente de los EE.UU. Nº 5,939,098 (la patente '098), otorgada el 17 de agosto de 1999, Patente europea 0858341B1 (la patente '341), otorgada el 24 de octubre de 2001, y publicada en la Aplicación de patente de los EE.UU. Nº 2006/0100188, publicada el 11 de mayo de 2006 (la publicación '188). Tanto la patente '098 como la patente '341 describen la administración combinada de temozolomida con un inhibidor 5HT3 para la provisión de la terapia para náusea y vómito iniciados inmediatamente, asociados con la quimioterapia. La publicación '188 en las Tablas 1 y 2 (páginas 2 a la 3 de la misma) describe los regímenes de dosis detallada para la temozolomida.



Se considera también que este medicamento podría ser útil para el tratamiento de otras enfermedades dispuestas a tratamiento mediante la administración de un inhibidor NK-1, incluyendo, pero sin limitarse a la tos, émesis gravídica, y náusea y/o vómito que se presenten como causa de enfermedad del movimiento.

Preferentemente la sal activa utilizada en las formulaciones de este invento es la sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro de la (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, y de una sal cristalina de tosilato de la (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, cuya sal posee el patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo mostrado en la Figura 1. Esta sal posee cuatro picos de difracción de rayos X de muestras en polvo muy característicos a un ángulo igual a aquellos mostrados en la Tabla IX, expresados en términos de 2Θ (todos los valores reflejan una exactitud de $\pm 0,2$), con el espaciado reticular "d" (en ángstroms) e intensidades relativas de los picos (relative peak intensities, RI):

Tabla IX

Ángulo de difracción (2Θ , $\pm 0,2$)	RI	Espaciado reticular ($\text{\AA}$ $\pm 0,04$)
16,1	Medias	5,49
18,4	Medias	4,83
21,6	Fuertes	4,11
23,5	Débiles	3,7

En general, las sales adecuadas para el uso en la formulación de esta aplicación pueden prepararse de acuerdo a los procedimientos descritos en la Aplicación provisional de los EE.UU. N° 10/789,280 titulada "SALES DE HIDROCLORURO DE 8-[1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona Y PROCESO DE PREPARACIÓN DE LAS MISMAS", presentada al mismo tiempo el 5 de abril de 2006, la cual se adjunta al presente como referencia. Otras sales adecuadas podrían prepararse según los procedimientos descritos en la Aplicación provisional de los EE.UU. N° 60/789,513 titulada "SALES DE 8-[1-(3,5-Bis-(trifluorometil)fenil)-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona Y PROCESO DE PREPARACIÓN DE

LAS MISMAS", presentada el 5 de abril de 2006, la cual se adjunta al presente como referencia. Es de preferencia particular la sal de hidrocloreto de monohidrato de la (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diazaespiro[4.5]decan-2-ona, identificada en el presente como la forma 2 de la sal de hidrocloreto de monohidrato del compuesto de la Fórmula I, y representada gráficamente más arriba como la sal de la Fórmula II.

EJEMPLOS

Se utilizan procesos de fabricación farmacéutica estándar en la preparación de formulaciones de este invento, incluyendo tamizado, granulación, molienda, secado en cama de fluido y mezcla de polvo. Para la preparación de una fórmula granulada de este invento, se llevan a cabo estas operaciones según los siguientes procedimientos generales. Las operaciones de mezcla se llevan a cabo en un granulador de alto corte fabricado por Dionsa. La granulación se lleva a cabo en el granulador Dionsa luego que se han mezclado los materiales secos tornándolos en una mezcla homogénea. La molienda se lleva a cabo en un Quadro Comil 197 equipado con un tamiz de malla N° 5. Las operaciones de secado se llevan a cabo en una secadora de cama de fluido Strea Aeromatic T2. Las operaciones de molienda en seco se llevan a cabo en un Quadro Comil 197 equipado con un tamiz de malla N° 16. Las operaciones se llevan a cabo en una mezcladora de doble cono Pharmatech.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales utilizados en las formulaciones fueron artículos comerciales que cumplen con los requisitos actuales del Formulario Nacional de Farmacopea de los EE.UU. (USP/NF), y se obtuvieron las sales utilizando los procedimientos descritos en las aplicaciones de patentes indicadas más arriba N°s 60/789,280 y 60/789,513 presentadas al mismo tiempo el 5 de abril, las cuales se adjuntan al presente en su totalidad como referencia, y la aplicación presentada junto con el presente bajo el Expediente N° CD06628L01US.

En análisis espectroscópico de difracción con rayos X de muestras en polvo de las sales de hidrocloreto se llevó a cabo utilizando un espectrómetro Rigaku Miniflex, empleando el siguiente procedimiento. Especímenes para análisis se colocaron holgadamente en una placa de fondo bajo. Se expusieron los especímenes al ambiente de la habitación con temperatura y humedad

ambiente. Se equipó el espectrómetro Rigaku con un carrusel de seis placas que rotó el espécimen a 54 rpm, minimizando orientaciones preferidas de los cristales en la muestra estudiada. Así mismo se equipó el espectrómetro Rigaku con una fuente de radiación de cobre K utilizada sin un filtro $K\alpha_2$.

5 Adicionalmente se equipó el espectrómetro con una rejilla de divergencia y una rejilla receptora de 0,3 mm. El rango de escaneo se llevó a cabo desde 2,0 a 40 °2 θ . Se verificó la calibración del instrumento utilizando el pico Cu K1 para el plano 111. Durante el escaneo, el tamaño de paso fue 0,02 grados sobre las duraciones de paso de 0,6 seg. Se realizó el análisis de datos utilizando
10 software de análisis Jade Plus (versión 5.0.26). Se homogenizaron los datos utilizando un filtro parabólico Savitzky-Golay a 11 puntos. Generalmente los valores de espaciado "d" reportados son exactos dentro del rango de $\pm 0,4$ Å.

Se sometió el análisis de preparación de las muestras según el procedimiento descrito más arriba a preparación mínima para prevenir
15 cualquier tipo de cambios. Se colocaron holgadamente las partículas de muestra en el portamuestras para asegurar que formaron una superficie homogénea y no se agruparon juntas. No se utilizaron solventes, secado u otros pasos de preparación a excepción de las muestras de solvato preparadas según el procedimiento descrito más arriba.

20

Ejemplo I – Formulación granulada

La sustancia de fármaco utilizada en el siguiente procedimiento fue la sal de monohidrato de hidrocloreuro de (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (en el
25 presente invento, la sal de monohidrato de hidrocloreuro) posee el patrón de rayos X en muestra de polvo mostrado en la Figura I. El patrón de polvo de la Figura I tiene cuatro picos muy característicos observados a 2 θ = 16,1(m), 18,4(m), 21,6(s) y 23,5 (w), producidos según los procedimientos antes mencionados. Un formulación granular para llenar las cápsulas de gelatina
30 conteniendo la sal de monohidrato de hidrocloreuro para la provisión de las formas de dosis conteniendo la sal en una cantidad de 2,5 mg/dosis o 10 mg/dosis y 50mg/dosis se preparó según el siguiente procedimiento. El peso de cada uno de los constituyentes granulares se reportó más abajo en la Tabla XIII, el cual varía levemente en la cantidad de relleno empleado para cada

concentración de dosis en cada cápsula producida con el granulado. Se produjo el granulado de modo que 300 mg de polvo suministró la cantidad de sustancia de fármaco indicada. El granulado para todas las concentraciones de dosis se preparó según el siguiente procedimiento.

5

Se tamizó a mano la sustancia del fármaco por un tamiz de malla de 600 micrones, y los excipientes restantes se filtraron por un tamiz de malla de 1000 micrones antes de utilizarse. La cantidad de sustancia de fármaco indicada en la Tabla XIII y la cantidad de monohidrato de lactosa (grado impalpable) indicado en la Tabla XIII como "premezcla" se colocaron en el granulador y se mezclaron por 2 minutos a una velocidad de 133 RPM para crear una mezcla uniforme. La cantidad de monohidrato de lactosa (grado impalpable) indicado en la Tabla XIII como "mezcla principal", la cantidad de sodio croscarmeloso (NF Phr. Europa) indicado en la Tabla XIII como intergranular, y la cantidad de almidón indicado en la Tabla XIII se añadieron al granulador y mezclaron durante 2 minutos a una velocidad de 133 RPM. Con el granulador funcionando, se bombeó el agua purificada en los materiales mezclados en seco (hasta 3600 ml a una tasa de adición de 75 g/mín.) para aglomerar los materiales mezclados hasta formar así un granulado con un contenido de agua equivalente a un porcentaje en peso de 32 (32 wt.%). Se molió húmedo el granulado y se midió cortó utilizando un molino de tamiz cónico equipado con un tamiz de malla Nº 5 para proporcionar el granulado húmedo clasificado. El granulado húmedo clasificado se transfirió a la secadora de cama de fluido y se secó a un peso objetivo inferior a agua libre a un porcentaje en peso de 3 (3 wt.%) (determinado por pérdida en secado). Se molió el granulado en el molino cónico utilizando un tamiz de malla Nº 16. Se transfirió el granulado molido en seco a la mezcladora junto con el peso de sodio croscarmeloso indicado en la tabla XIII como "extragranular", y el peso de celulosa microcristalina (Avicel PH102) indicada en la Tabla XIII. Se mezclaron los constituyentes durante 20 minutos a 15 RPM. El peso del estearato de magnesio (no-bovino, NF) indicado en la Tabla XIII se tamizó utilizando un tamiz de 425 micrones y se añadió a la mezcladora. Se mezclaron los constituyentes durante 10 minutos a 15 RPM, y se descargó la formulación mezclada para encapsulamiento.

Como mencionado más arriba, la Tabla XIII, la cual se indica a continuación, muestra los pesos de cada uno de los constituyentes para preparar el granulado que se utilizó para llenar las cápsulas en el rango de dosis indicado.

5

Tabla XIII

Constituyente	Dosis de 2,5 mg	Dosis de 10 mg	Dosis de 50 mg
Sal activa	100,0 g	400,0 g	1000,0 g
Monohidrato de lactosa (premezcla)	1600,0 g	1600,0 g	1600,0 g
Monohidrato de lactosa (mezcla principal)	5560,0 g	5260,0 g	1030,0 g
Celulosa microcristalina	2400,0 g	2400,0 g	1200,0 g
Almidón pregelatinizado	1800,0 g	1800,0 g	900,0 g
Sodio croscarmeloso (intergranular)	240,0 g	240,0 g	120,0 g
Sodio croscarmeloso (extragranular)	240,0 g	240,0 g	120,0 g
Estearato de magnesio	60,0 g	60,0 g	30,0 g

Muestras de las cápsulas llenas con 300 mg de las formulaciones granulares preparadas más arriba para proporcionar 2,5 mg, 10 mg o 50 mg de la sal activa, según la formulación con la que se llenó la cápsula. Muestras representativas de las cápsulas llenadas se sometieron a pruebas de disolución. El dispositivo de comprobación de disolución fue un Agitador de palas USP 2 relleno con 900 mL del medio de disolución consistiendo de 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5. Se llevaron a cabo las pruebas a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la prueba estabilizando el medio de disolución a la temperatura de prueba con las palas fijadas a 75 RPM. Se dejaron caer tres cápsulas en el medio de disolución con las palas operando. Periódicamente, se retiraron las muestras de alícuota del medio de disolución y se analizan por el método de Columnas cromatográficas líquidas de alto rendimiento (high performance liquid chromatography columns, HPLC) para verificar el contenido activo. La cantidad total de activo presente en el medio de disolución se calcula a base de la determinación según el análisis HPLC, y reportado como un

52

porcentaje de la cantidad total de activo contenido en la cápsula introducida al medio de disolución. Los resultados para cada muestra se indican en la Tabla X más abajo. Se descubrirá que las cápsulas preparadas según el procedimiento descrito más arriba, al comprobarse bajo condiciones S-1 como un promedio de 6 comprimidos tendrán un Q-45 no inferior al 75% sin que ningún comprimido haya excedido el 80%.

Tabla X

Tiempo (mín.)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

Dosis sencillas de la formulación encapsulada variando de 5 mg de la sal activa (2 X cápsulas de 2,5 mg) a 200 mg de sal activa (4 X cápsulas de 50 mg) se administraron a 6 grupos de población cada uno consistiendo de 10 voluntarios humanos saludables, ocho de los cuales se seleccionaron al azar para recibir el fármaco activo y dos de los cuales se seleccionaron al azar para recibir placebo. Se extrajeron muestras de sangre de cada voluntario en la predosis (hora 0) y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 y 72 horas. Los niveles de fármaco del suero de los voluntarios que recibieron el fármaco activo se presentan gráficamente en la Figura 2. Los datos farmacocinéticos (PK) de este estudio se resumen en la Tabla XI más abajo.



Tabla XI

Dosis (mg)	C _{máx} * (ng/mL)	T _{máx} **	AUC***	Semivida T _{1/2} (horas)
5	27,3	2	931	no calc.
10	52,7	2,5	1820	no calc.
25	119	2,5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Máxima concentración promedio en plasma posterior a la administración de dosis sencilla.

**Tiempo promedio (horas) de máximo concentración en plasma a partir de la administración.

*** Área bajo la curva de tiempo de concentración en plasma en ng·hr/mL correspondiente a 0 a 72 horas posterior a la administración.

La Figura 4 presenta los datos de AUC gráficamente, tanto con respecto a lo puntos de datos individuales (círculos negros) y promedio estadístico del grupo de prueba (línea). Estos datos indican que la formulación proporciona la sal activa en una forma de rápida absorción y proporciona exposición aumentada del activo en una manera relativa a la dosis.

En un segundo estudio, se administraron 10, 25 ó 50 mg por día a grupos de población de 8 voluntarios saludables durante 10 días. La administración en cada caso fue posterior a un ayuno de 10 horas. Se extrajeron muestras de sangre de cada voluntario en la predosis (hora 0) y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48 y 72 horas en cada uno de los días 1 y 10. Los resultados de este estudio se presentan gráficamente en la Figura 3A (día 1) y 3B (día 10), y se resumen en la Tabla XII indicada más abajo.

Tabla XII

Dosis	C _{máx} * (ng/mL)	T _{máx} **	AUC***	Semivida T _{1/2} (horas)
Día 1 Datos				
10 mg	48,6	3	673	no calc.
25 mg	139	2	1950	no calc.
50 mg	254	3	3400	no calc.
Día 10 Datos				
10 mg	180	3	3590	238
25 mg	491	2	9720	no calc.
50 mg	895	2,5	17700	172

*Máxima concentración promedio en plasma posterior a la administración de dosis sencilla.

**Tiempo promedio (horas) de máxima concentración en plasma a partir de la administración.

*** Área bajo curva de tiempo de concentración en plasma en ng·hr/mL correspondiente a 0 a 72 horas posterior a la administración.

Estos datos muestran que el activo se absorbe con rapidez y que la exposición aumenta con la dosis en incremento. La semivida es independiente de la dosis y consistente con lo observado en el estudio de dosis sencilla. La acumulación es consistente con la semivida larga del activo y es aproximadamente 5 veces mayor al de la dosis sencilla.

65

Lo que se reivindica es:

- (1) Una formulación farmacéutica compuesta de una sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro de la (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona, lactosa, celulosa microcristalina, sodio croscarmeloso, almidón pregelatinizado y estearato de magnesio.
- (2) La formulación de la reivindicación 1 con el perfil farmacocinético de la Tabla 1

Tabla 1

Dosis (mg)	C _{máx} * (ng/mL)	T _{máx} **	AUC***	T _{1/2} (horas)
5	27,3	2	931	no calc.
10	52,7	2,5	1820	no calc.
25	119	2,5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

*Máxima concentración promedio en plasma posterior a la administración de dosis sencilla.

**Tiempo promedio de concentración máxima en plasma a partir de la administración.

*** Concentración integrada durante un período de 0 a 72 horas posteriores a la administración

- 3) La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en las cuales la sal de monohidrato de hidrocloreuro posee un patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo conteniendo los siguientes picos característicos expresados en términos de ángulo de difracción (en 2θ , todos los valores reflejan una exactitud de $\pm 0,2$) espaciamiento "d" reticular (en ángstroms) e intensidades pico relativas (relative peak intensities, RI):

Ángulo de difracción ($2\theta \pm 0,2$)	RI	Espaciado reticular ($\text{\AA} \pm 0,04$)
16,1	Medias	5,49
18,4	Medias	4,83

21,6	Fuertes	4,11
23,5	Débiles	3,78

- 5 (4) Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3 proporcionando una dosis de 2,5 mg del monohidrato de hidrocloreuro la cual proporciona un perfil de disolución promedio en 12 muestras en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM de lo indicado en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (mín.)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

- 15 (5) Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3 proporcionando una dosis de 10,0 mg del monohidrato de hidrocloreuro la cual proporciona un perfil de disolución promedio en 12 muestras en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM de lo indicado en la Tabla 3.
- 20

Tabla 3

Tiempo (min.)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

- 5 (6) Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3 proporcionando una dosis de 50,0 mg del monohidrato de hidroclicloruro la cual proporciona un perfil de disolución promedio en 12 muestras en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM de lo indicado en la Tabla 4.
- 10

Tabla 4

Tiempo (min.)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

- 15 (7) Un método para proporcionar un tratamiento contra la émesis en un mamífero que lo necesite consistiendo en la administración al mamífero de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 6.

- (8) Un método para proporcionar un tratamiento contra la náusea en un mamífero que lo necesite consistiendo en la administración al mamífero de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 6.
- 5 (9) La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3 en la que dicha lactosa es monohidrato de lactosa.
- (10) Una cápsula llenada con un granulado de la Fórmula I la cual se caracteriza por poseer un Q-45 no inferior a 75% cuando se prueba como un promedio de seis tabletas bajo condiciones S-1.
- 10 (11) Una formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 3 preparada por el proceso que incluye:
- (a) preparar un granulado mediante el proceso que incluye:
- 15 (i) mezclar en seco la sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro de la Fórmula I, monohidrato de lactosa, sodio croscarmeloso y almidón pregelatinizado para proporcionar una mezcla de polvo homogénea;
- (ii) granular la mezcla de polvo homogénea indicada en el Paso "a" con agua purificada hasta obtener un granulado con un
- 20 porcentaje menor a aproximadamente 32% de peso en agua;
- (iii) moler en húmedo el granulado provisto en el Paso "b" por un tamiz de malla N° 8 a N° 10; y
- (iv) secar el granulado húmedo, molido producido en el Paso "c" en
- 25 una secadora de cama de fluido,
- en donde la sal cristalina de monohidrato de hidrocloreuro utilizada en el Paso "a" posee un espectro de difracción de rayos X de muestras en polvo que presenta los siguientes picos característicos expresados en términos del ángulo de difracción (en 2θ , todos los valores reflejan una
- 30 exactitud de $\pm 0,2$) espaciamiento "d" reticular (en angstroms) e intensidades pico relativas (relative peak intensities, RI) mostradas en la Tabla Ia; y

Tabla Ia

<u>Ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.2$)</u>	<u>RI</u>	<u>Espaciamiento reticular ($\text{\AA} \pm 0.04$)</u>
--	-----------	---



16,1	Medias	5,49
18,4	Medias	4,83
21,6	Fuertes	4,11
23,5	Débiles	3,78

5

(b) mezclar en seco el granulado preparado en el Paso "a" con celulosa microcristalina, sodio croscarmeloso y estearato de magnesio para formar una formulación en polvo homogénea.

- 10 (12) Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de la reivindicación 11 proporcionando una dosis de 2,5 mg del monohidrato de hidrocloreuro la cual proporciona un perfil de disolución promedio en 12 muestras en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas
- 15 USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM de lo indicado en la Tabla 2.

Tabla 2

Tiempo (mín.)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	69%	64% - 74%
15	88%	83% - 94%
30	94%	90% - 100%
45	97%	93% - 102%
60	98%	94% - 103%

20

- (13) Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de la reivindicación 11 proporcionando una dosis de 10,0 mg del monohidrato de hidrocloreuro la cual proporciona un perfil de disolución promedio en 12 muestras en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato
- 25

de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM de lo indicado en la Tabla 3.

Tabla 3

Tiempo (mín.)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	87%	82% - 91%
15	95%	91% - 98%
30	98%	94% - 100%
45	98%	95% - 101%
60	99%	96% - 100%

5

- (14) Una cápsula conteniendo una cantidad de la formulación de la reivindicación 11 proporcionando una dosis de 50,0 mg del monohidrato de hidrocloreuro la cual proporciona un perfil de disolución promedio en 12 muestras en 900 mL de medio de disolución conteniendo 0,25% de solución de sulfato de lauril de sodio amortiguada con 0,05 M de acetato de sodio a un pH de 4,5 determinado utilizando un Agitador de palas USP 2 con plomadas (pesos) funcionando a 75 RPM de lo indicado en la Tabla 4.

10

Tabla 4

Tiempo (mín.)	Promedio (% de activo inicialmente presente liberado)	Rango de % activo liberado sobre las muestras n
5	88%	74% - 96%
15	97%	91% - 101%
30	99%	94% - 102%
45	100%	95% - 102%
60	100%	96% - 103%

15

- (15) Un método para proporcionar un tratamiento contra la émesis y/o contra la náusea en un mamífero que lo necesite consistiendo en la

administración al mamífero de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 10 a la 13.

- 5 (16) La formulación de la reivindicación 11 con el perfil farmacocinético de la Tabla 1

Tabla 1

Dosis (mg)	C _{máx} * (ng/mL)	T _{máx} **	AUC***	T _{1/2} (horas)
5	27,3	2	931	no calc.
10	52,7	2,5	1820	no calc.
25	119	2,5	17200	183
50	276	3	33600	171
100	475	2	74400	181
200	944	4	148000	169

- 10 *Máxima concentración promedio en plasma posterior a la administración de dosis sencilla.
**Tiempo promedio de máxima concentración en plasma a partir de la administración.
*** Concentración integrada durante un período de 0 a 72 horas posteriores a la administración

- 15 (17) La formulación de la reivindicación 1 consta además de un agente quimioterapéutico.
- (18) La formulación de la reivindicación 17 en donde el agente terapéutico es temozolomida.
- 20 (19) Un método para proporcionar la terapia para la émesis iniciada retardada y/o náusea iniciada retardada junto con quimioterapia mediante la administración de la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 17 y 18 a un paciente que necesita quimioterapia.
- 25 (20) El método de tratamiento de la reivindicación 16 consta además de la administración contemporánea de un agente quimioterapéutico.

- (21) El método de tratamiento de la reivindicación 20 en donde el agente quimioterapéutico es temozolomida.
- (22) Un método para tratar y/o prevenir náuseas o emesis en un mamífero que comprende la administrar al mamífero la formulación de la Reivindicación 4.
- (23) Un método para tratar y/o prevenir náuseas o emesis en un mamífero que comprende la administrar al mamífero la formulación de la Reivindicación 5.
- (24) Un método para tratar y/o prevenir náuseas o emesis en un mamífero que comprende la administrar al mamífero la formulación de la Reivindicación 6.
- (25) El proceso de la Reivindicación 11, donde sal clorhidrato monohidrato cristalina usada en el paso (a) presenta un espectro de difracción de rayos X que presenta los siguientes picos característicos expresados en términos del ángulo de difracción (en valores 2θ , todos los valores presentan una exactitud de ± 0.2) espaciamiento reticular (en angstroms) e intensidad de pico relativo que se muestran en la Tabla Ia;

Tabla Ia

<u>Ángulo de difracción ($2\theta \pm 0.2$)</u>	<u>RI</u>	<u>Espaciamiento reticular ($\text{\AA} \pm 0.04$)</u>
16,1	Medias	5,49
18,4	Medias	4,83
21,6	Fuertes	4,11
23,5	Débiles	3,78 y

- (26) La combinación de la Formulación de la reivindicación 1 y otro agente terapéutico.

Resumen

Se divulgan formulaciones farmacéuticas conteniendo sales de la
5 (5S,8S)-8-[[[(1R)-1-(3,5-Bis-trifluorometil)fenil]-etoximetil]-8-fenil-1,7-
diazaspiro[4.5]decan-2-ona, representada por la Fórmula I. También se
divulgan los métodos para el tratamiento utilizando tales formas de dosis.

10 75327_1

74

Figura 1

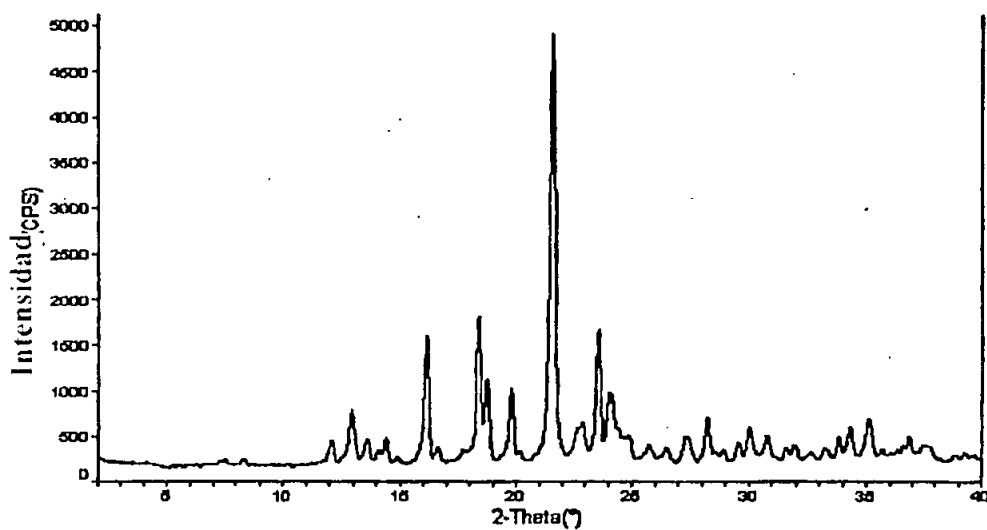


Figura 2

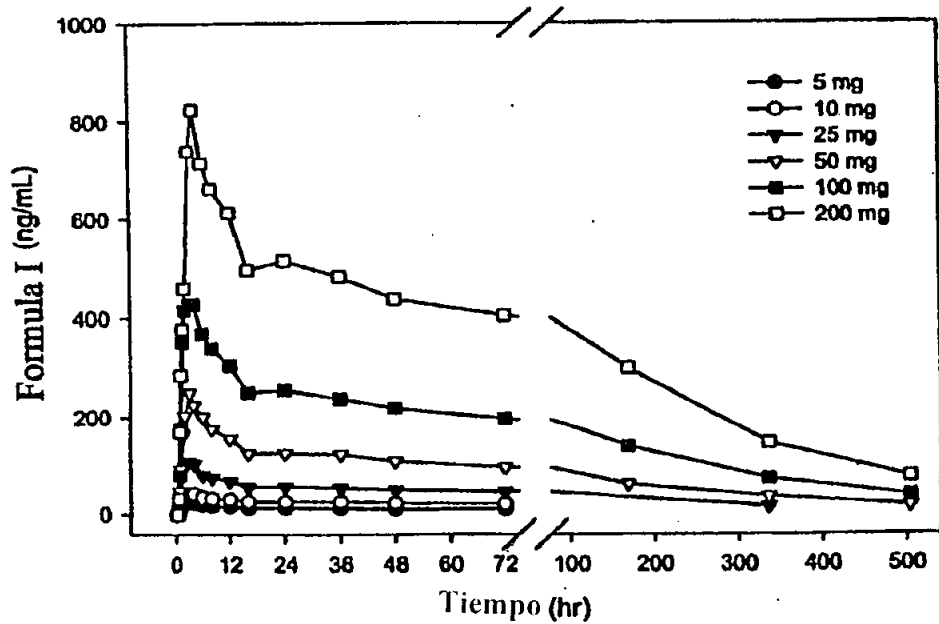


Figura 3A

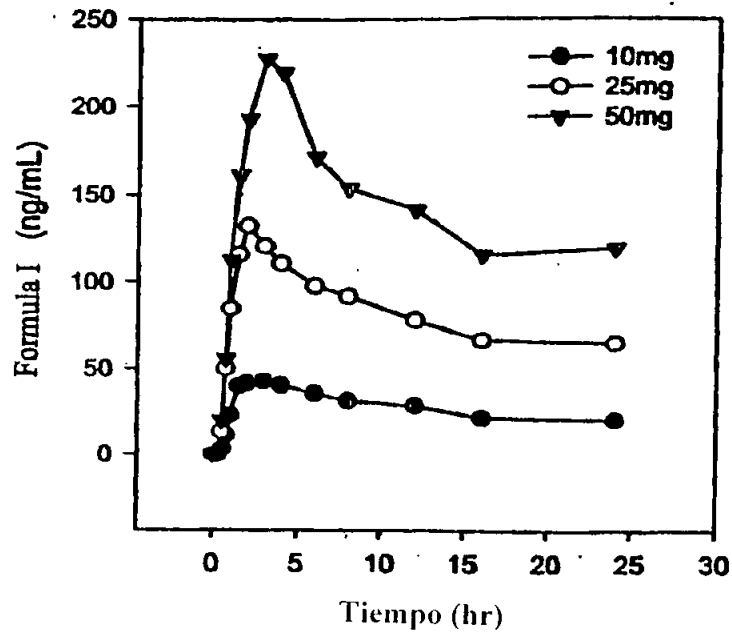
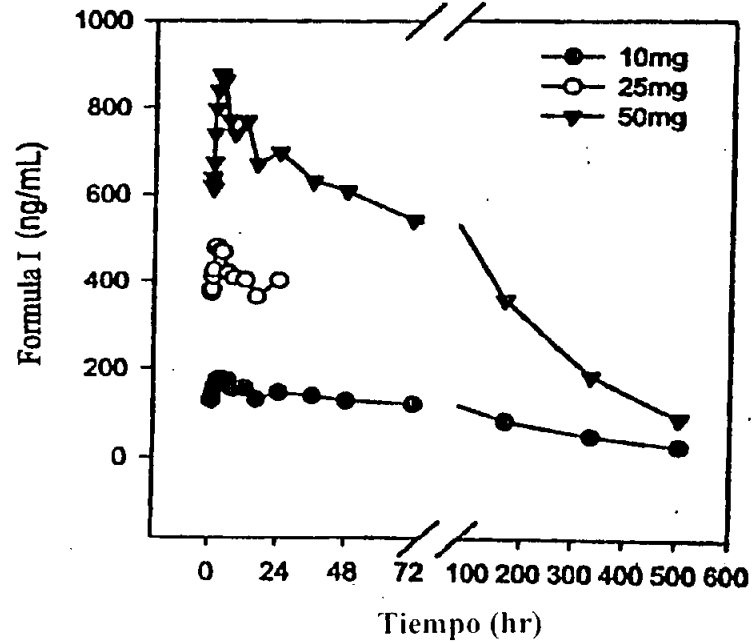


Figura 3B



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 October 2007 (11.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/114921 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) C07D 207/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/008345

(22) International Filing Date: 4 April 2007 (04.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/789,514 5 April 2006 (05.04.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): QIU, Zhihui [CN/US]; 138 Bonney Court, Bridgewater, NJ 08807 (US). REYDERMAN, Larisa [US/US]; 85 Johnston Drive, Watchung, NJ 07069 (US).

(74) Agent: FISCHER, Eric, H.; Schering-plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

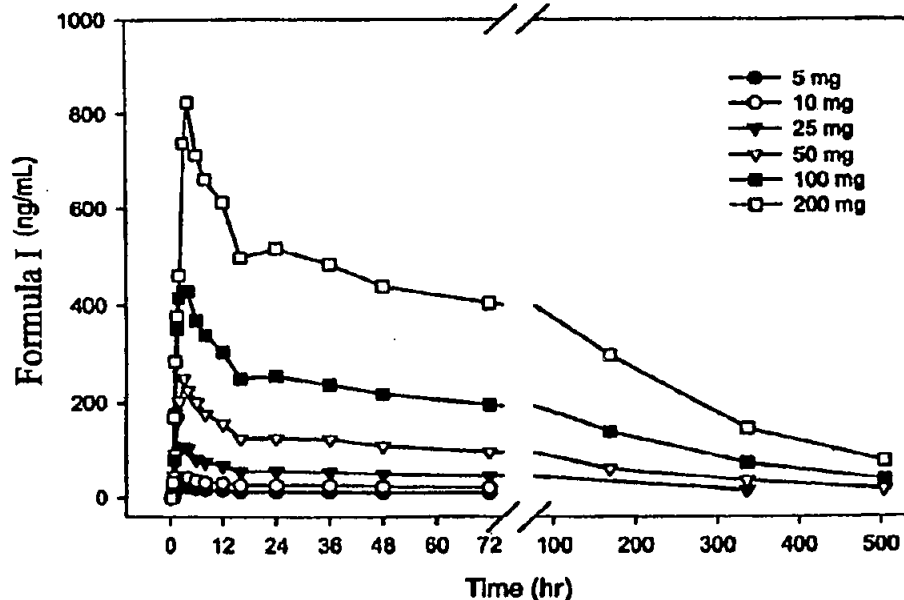
— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS: SALTS OF 8-[[1-(3,5-BIS (TRIFLUOROMETHYL)PHENYL)-ETHOXY]-METHYL]-8-PHENYL-1,7-DIAZA-SPIRO[4.5] DECAN-2-ONE AND TREATMENT METHODS USING THE SAME



(57) Abstract: Pharmaceutical formulations containing salts of (5S,8S)-8-[[1-(3,5-Bis-trifluoromethyl)phenyl]-ethoxy]-methyl]-8-phenyl-1,7-diazaspiro[4.5]decan-2-one, represented by Formula I, are disclosed. Disclosed also are methods of treatment utilizing such dosage forms.

WO 2007/114921 A3



Handwritten signature or mark.

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
27 March 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/008345A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 C07D207/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/051840 A (SCHERING CORP [US]) 26 June 2003 (2003-06-26) claim 22	10
Y	page 18, line 22 - line 32 -----	1-26
Y	WO 96/26726 A (HOECHST MARION ROUSSEL INC [US]) 6 September 1996 (1996-09-06) page 35; table 1 -----	1-26



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2008

Date of mailing of the international search report

22/01/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, Denis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/008345

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 7,8, 15,19-24 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/008345

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051840	A	26-06-2003	AU 2002357264 A1	30-06-2003
			BR 0215158 A	19-10-2004
			CA 2470476 A1	26-06-2003
			CN 1606545 A	13-04-2005
			EP 1463716 A1	06-10-2004
			HU 0402679 A2	29-03-2005
			JP 2005513068 T	12-05-2005
			MX PA04005910 A	13-09-2004
			NZ 532975 A	23-02-2007
			ZA 200404583 A	22-02-2006
WO 9626726	A	06-09-1996	AT 226819 T	15-11-2002
			AU 701042 B2	21-01-1999
			AU 4909896 A	18-09-1996
			CA 2213700 A1	06-09-1996
			CN 1176599 A	18-03-1998
			DE 69624559 D1	05-12-2002
			DE 69624559 T2	10-07-2003
			DK 812195 T3	03-03-2003
			EP 0812195 A1	17-12-1997
			ES 2181868 T3	01-03-2003
			FI 973518 A	27-08-1997
			HU 9802086 A2	28-01-1999
			IL 117237 A	11-01-2001
			JP 11501028 T	26-01-1999
			JP 2004292459 A	21-10-2004
			NO 973938 A	28-10-1997
			NZ 302926 A	28-10-1998
			PT 812195 T	31-03-2003
			TW 460284 B	21-10-2001
			US 5738872 A	14-04-1998
			US 5855912 A	05-01-1999



No. 08-105792- -00000-0000

Fecha: 2008-10-03 16:59:09 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 81

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

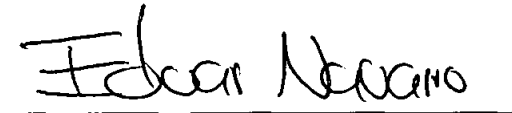
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma ResponsableFecha 3-10-09

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

83

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	8 105792
	Solicitud internacional	PCT/US2007/008345
	Fecha inicio fase nacional	05/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12819

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de
fecha 10 OCT. 2008
adpall