



Según lo
requiere el



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-33169

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES ORALES LIOFILIZADAS DE DESINTEGRACIÓN
RAPIDA DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE TROMBINA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 31 de Marzo de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033169- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 17:10:20
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 78

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000053

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: _____
E-mail: _____

Fax: _____

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: VER PAGINA DJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/020569

Fecha Septiembre 24, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/039406

Fecha Abril 3, 2008

6

Título (54) FORMULACIONES ORALES LIOFILIZADAS DE DESINTEGRACIÓN RAPIDA DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE TROMBINA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/00, A61K 9/19, A61K 31/4402, A61K
31/5377, A61P 7/02

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 26, 2006

(31) Número de Solicitud

60/847,306

9

Comprobante de pago No. 09-22,737

Fecha Marzo 24 de 2009

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. 07-033-682

☐

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. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/020569

1. **David MONTEITH,**
14 Pleasant View Manor Road,
Pittstown, NJ 08867
Estados Unidos
Nacionalidad: Britanica
2. **Enrico P. VELTRI,**
6 Toftrees Court Princeton,
NJ 08540
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Srinivas DUGGIRALA,**
4 Esposito Lane,
Raritan, NJ 08869
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Michael Angelo FALVO,**
9 Hardin Court, Chester,
NJ 07930
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
5. **John R. ERBEY II,**
23 William Barnes Road,
Flemington, NJ 08822
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
6. **Kung-i FENG,**
83 Landaud Road,
Basking Ridge, NJ 07920
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
7. **Anastasia PAVLOVSKY,**
14 Pigeon Hill Road,
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
8. **Suliman CHAWDRY,**
900 Irving Street,
South Plainfield, NJ 07080
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

u

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033169- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 17:10:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 22,737
FECHA : MARZO 24 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	110361134	20/03/2009	3,684,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

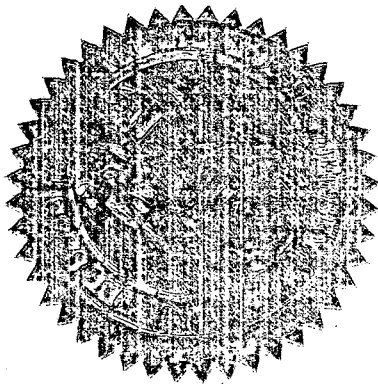
APOSTILLE

(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
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING 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.

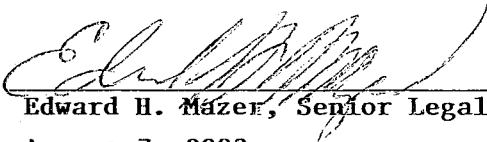
Poder

El suscrito,

domiciliado en
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

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.

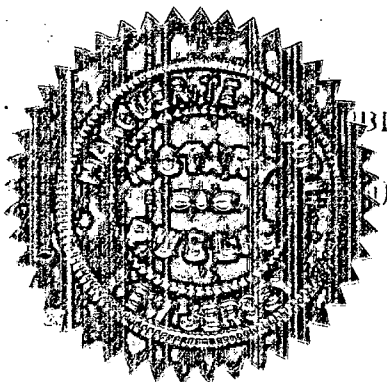
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

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):

BLIC (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
3 April 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/039406 A2

(51) International Patent Classification: **Not classified**

(US). **CHAWDRY, Suliman** [US/US]; 900 Irving Street, South Plainfield, NJ 07080 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/020569

(74) **Agent: REINHARDT, Gerard, E.**; Schering-plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(22) International Filing Date:
24 September 2007 (24.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/847,306 26 September 2006 (26.09.2006) US

(71) **Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION** [US/US]; 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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

(72) Inventors; and

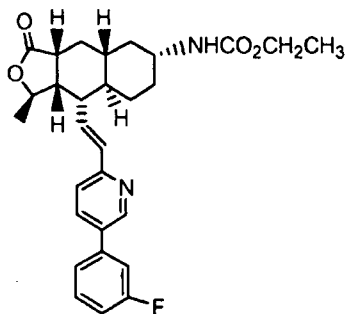
(75) **Inventors/Applicants (for US only): MONTEITH, David** [GB/US]; 14 Pleasant View Manor Road, Pittstown, NJ 08867 (US). **VELTRI, Enrico, P.** [US/US]; 6 Toftrees Court, Princeton, NJ 08540 (US). **DUGGIRALA, Srinivas** [US/US]; 4 Esposito Lane, Raritan, NJ 08869 (US). **FALVO, Michael, Angelo** [US/US]; 9 Hardin Court, Chester, NJ 07930 (US). **ERBEY II, John, R.** [US/US]; 23 William Barnes Road, Flemington, NJ 08822 (US). **FENG, Kung-i** [US/US]; 83 Landau Road, Basking Ridge, NJ 07920 (US). **PAVLOVSKY, Anastasia** [US/US]; 14 Pigeon Hill Road, Morris Plains, NJ 07950

(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).

Published:

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

(54) **Title:** RAPIDLY DISINTEGRATING LYOPHILIZED ORAL FORMULATIONS OF A THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST



(A)

(57) **Abstract:** Disclosed is a lyophilized rapidly disintegrating solid dosage form, one embodiment of which comprises a thrombin receptor antagonist such as, formula (A), or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, a polymer such as gelatin, and a matrix forming agent such as mannitol. Systems for effectively buffering the pre-lyophilized suspension are taught, along with methods of treating patients at risk for acute coronary syndrome by administering such a rapidly disintegrating solid dosage form.

WO 2008/039406 A2

5 RAPIDLY DISINTEGRATING LYOPHILIZED ORAL FORMULATIONS OF A
THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST

FIELD OF THE INVENTION

10 The present invention relates to rapidly disintegrating orally administered
pharmaceutical compositions containing a thrombin receptor antagonist and their uses
in the treatment of patients at risk of acute coronary syndrome.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Thrombin is known to have a variety of activities in different cell types and
thrombin receptors are known to be present in such cell types as human platelets,
vascular smooth muscle cells, endothelial cells and fibroblasts. It is believed that
thrombin receptor antagonists ("TRAs"), also known as protease activated receptor
(PAR) antagonists, are useful in the treatment of thrombotic, inflammatory,
20 atherosclerotic and fibroproliferative disorders, as well as other disorders in which
thrombin and its receptor play a pathological role. Acute coronary syndrome is one
such disorder.

Acute coronary syndrome ("ACS") is an umbrella term used to cover any of a
group of clinical symptoms compatible with acute myocardial ischemia, including
25 unstable angina, and non-ST segment elevation myocardial infarction ("MI") and ST
segment elevation MI. Acute myocardial ischemia is associated with chest pain due
to insufficient blood supply to the heart muscle that results from coronary artery
disease (also called coronary heart disease). These life-threatening disorders are a
major cause of emergency medical care and hospitalization in the United States.
30 Coronary heart disease is the leading cause of death in the United States. Unstable
angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction are very common
manifestations of this disease.

It is not atypical for an ACS patient to arrive at a hospital emergency room unconscious or otherwise unresponsive or incapable of taking direction immediately following an acute cardiac episode. When it is determined that such a patient could benefit from administration of a thrombin receptor antagonist, it can be important to administer a loading dose sufficient to immediately raise the level of the medication in a patient's cardiovascular system to prevent further damage. However, an unresponsive patient may be incapable of swallowing a conventional orally administered, solid dosage form, such as a tablet or capsule. Thus, there exists the need for pharmaceutically acceptable formulations containing a thrombin receptor antagonist, to provide a loading dose of the thrombin receptor antagonist in such a dosage form that it can be quickly and conveniently administered to a patient who may be unresponsive. Such a dosage form could be administered without creating the need to swallow an essentially intact solid tablet, and without the need to administer concomitantly with water to assist in such swallowing of the intact dosage form. Such formulations may be useful in treating the immediate risks associated with ACS.

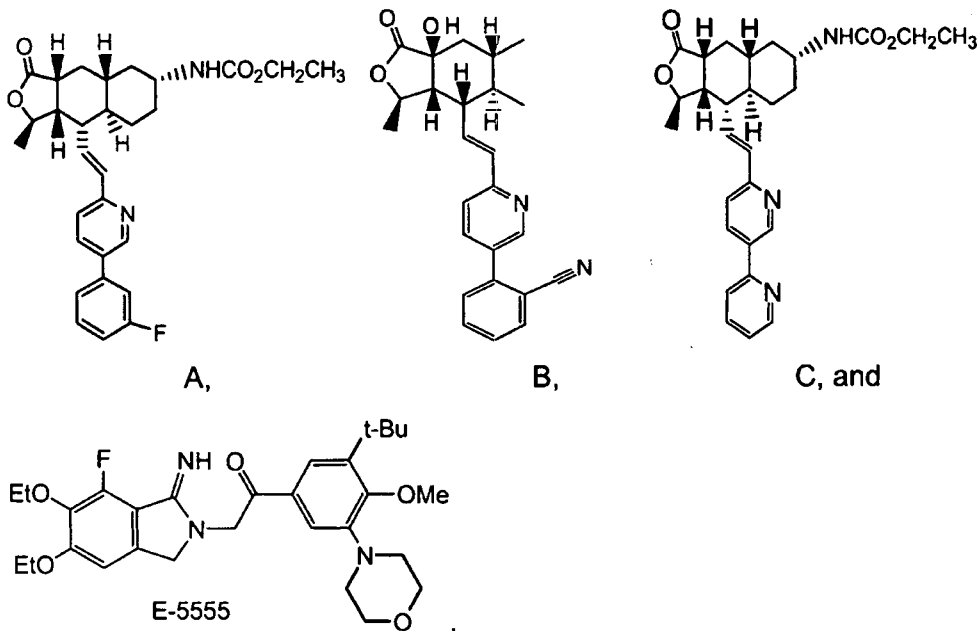
Rapidly disintegrating dosage forms which are designed to release the active ingredient in the oral cavity are well known and can be used to deliver a wide range of drugs.

Thrombin receptor antagonists have been suggested in the literature as being potentially useful in treating a variety of cardiovascular diseases or conditions including, for example, thrombosis, vascular restenosis, deep venous thrombosis, lung embolism, cerebral infarction, heart disease, disseminated intravascular coagulation syndrome, hypertension (Suzuki, Shuichi, PCT Int. Appls. WO 0288092, WO 0285850 and WO 0285855), arrhythmia, inflammation, angina, stroke, atherosclerosis, ischemic conditions (Zhang, Han-cheng, PCT Int. Appl. WO 0100659, WO 0100657 and WO 0100656).

Thrombin receptor antagonists are disclosed in U.S. Patent nos. 6,063,847; 6,326,380; and 6,645,987 and U.S. publication nos. 03/0203927; 04/0216437A1; 04/0152736; and 03/0216437. The use of a small subset of thrombin receptor antagonists to treat a variety of conditions and diseases is disclosed in U.S. publication no. 04/0192753. A crystalline form of the bisulfate salt of a particular thrombin receptor antagonist is disclosed in U.S. Pat. no. 7,235,561. All of these patents and patent publications mentioned herein are incorporated by reference in their entirety.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the invention is directed to a lyophilized rapidly
5 disintegrating solid dosage form comprising an effective amount of a thrombin
receptor antagonist. In some embodiments, the thrombin receptor antagonist is
selected from the group consisting of:



10

or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

In some embodiments, the solid dosage form further comprises at least one
polymer and at least one matrix forming agent. In some embodiments, the polymer is
selected from the group consisting of gelatin, alginates, and modified starches. In
15 some embodiments, the matrix forming agent is selected from the group consisting of
mannitol, sorbitol, and dextrans. In some embodiments, the polymer is gelatin and the
matrix forming agent is mannitol. In some embodiments, the weight ratio of thrombin
receptor antagonist to gelatin is about 2.2 to about 2.3 and the weight ratio of gelatin
to mannitol is about 1.0 to about 1.2. In some embodiments, the weight percent of
20 gelatin is about 3.5 on a wet-weight basis. In some embodiments, the weight percent
of mannitol is about 3 on a wet-weight basis.

In some embodiments, the rapidly disintegrating dosage form further comprises
a buffering system. In some embodiments, the buffering system is selected from the
group consisting of acetate, phosphate, and citrate systems.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/039406 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(US). CHAWDRY, Suliman [US/US]; 900 Irving Street,
South Plainfield, NJ 07080 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/020569

(74) Agent: REINHARDT, Gerard, E.; Schering-plough Cor-
poration, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping
Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(22) International Filing Date:
24 September 2007 (24.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/847,306 26 September 2006 (26.09.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHER-
ING CORPORATION [US/US]; 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, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

(72) Inventors; and

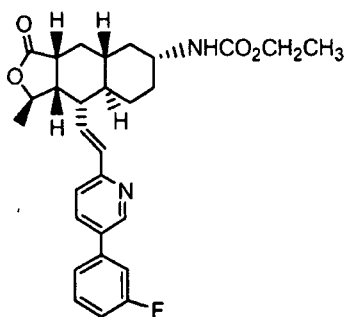
(75) Inventors/Applicants (for US only): MONTEITH,
David [GB/US]; 14 Pleasant View Manor Road, Pittstown,
NJ 08867 (US). VELTRI, Enrico, P. [US/US]; 6 Toftrees
Court, Princeton, NJ 08540 (US). DUGGIRALA,
Srinivas [US/US]; 4 Esposito Lane, Raritan, NJ 08869
(US). FALVO, Michael, Angelo [US/US]; 9 Hardin
Court, Chester, NJ 07930 (US). ERBEY II, John, R.
[US/US]; 23 William Barnes Road, Flemington, NJ 08822
(US). FENG, Kung-i [US/US]; 83 Landau Road, Bask-
ing Ridge, NJ 07920 (US). PAVLOVSKY, Anastasia
[US/US]; 14 Pigeon Hill Road, Morris Plains, NJ 07950

(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).

Published:

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

(54) Title: RAPIDLY DISINTEGRATING LYOPHILIZED ORAL FORMULATIONS OF A THROMBIN RECEPTOR ANTAG-
ONIST



(A)

(57) Abstract: Disclosed is a lyophilized rapidly disintegrating solid dosage
form, one embodiment of which comprises a thrombin receptor antagonist
such as, formula (A), or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof,
a polymer such as gelatin, and a matrix forming agent such as mannitol.
Systems for effectively buffering the pre-lyophilized suspension are taught,
along with methods of treating patients at risk for acute coronary syndrome
by administering such a rapidly disintegrating solid dosage form.

WO 2008/039406 A2

It is not atypical for an ACS patient to arrive at a hospital emergency room unconscious or otherwise unresponsive or incapable of taking direction immediately following an acute cardiac episode. When it is determined that such a patient could benefit from administration of a thrombin receptor antagonist, it can be important to administer a loading dose sufficient to immediately raise the level of the medication in a patient's cardiovascular system to prevent further damage. However, an unresponsive patient may be incapable of swallowing a conventional orally administered, solid dosage form, such as a tablet or capsule. Thus, there exists the need for pharmaceutically acceptable formulations containing a thrombin receptor antagonist, to provide a loading dose of the thrombin receptor antagonist in such a dosage form that it can be quickly and conveniently administered to a patient who may be unresponsive. Such a dosage form could be administered without creating the need to swallow an essentially intact solid tablet, and without the need to administer concomitantly with water to assist in such swallowing of the intact dosage form. Such formulations may be useful in treating the immediate risks associated with ACS.

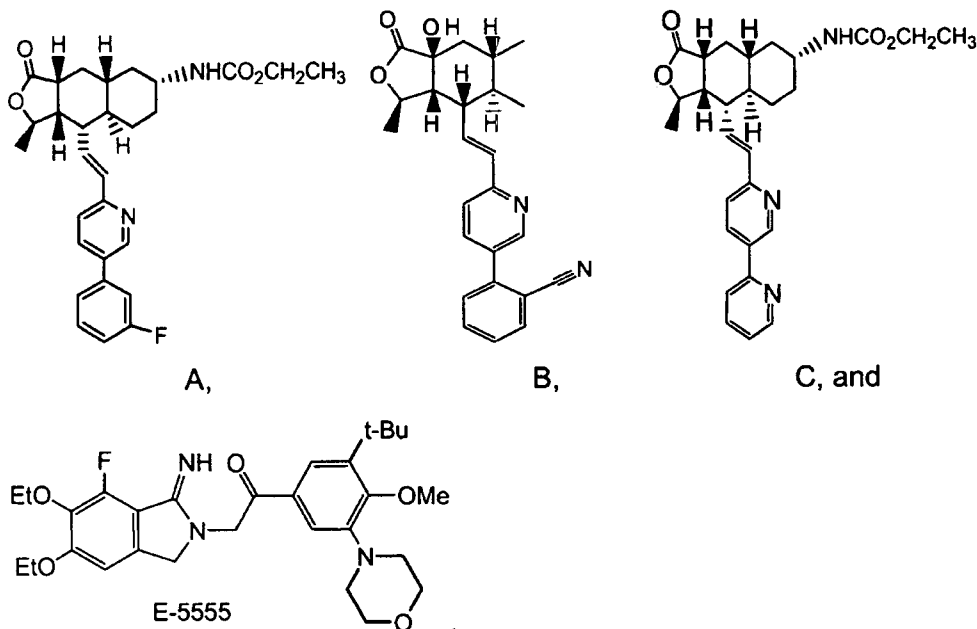
Rapidly disintegrating dosage forms which are designed to release the active ingredient in the oral cavity are well known and can be used to deliver a wide range of drugs.

Thrombin receptor antagonists have been suggested in the literature as being potentially useful in treating a variety of cardiovascular diseases or conditions including, for example, thrombosis, vascular restenosis, deep venous thrombosis, lung embolism, cerebral infarction, heart disease, disseminated intravascular coagulation syndrome, hypertension (Suzuki, Shuichi, PCT Int. Appls. WO 0288092, WO 0285850 and WO 0285855), arrhythmia, inflammation, angina, stroke, atherosclerosis, ischemic conditions (Zhang, Han-cheng, PCT Int. Appl. WO 0100659, WO 0100657 and WO 0100656).

Thrombin receptor antagonists are disclosed in U.S. Patent nos. 6,063,847; 6,326,380; and 6,645,987 and U.S. publication nos. 03/0203927; 04/0216437A1; 04/0152736; and 03/0216437. The use of a small subset of thrombin receptor antagonists to treat a variety of conditions and diseases is disclosed in U.S. publication no. 04/0192753. A crystalline form of the bisulfate salt of a particular thrombin receptor antagonist is disclosed in U.S. Pat. no. 7,235,561. All of these patents and patent publications mentioned herein are incorporated by reference in their entirety.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the invention is directed to a lyophilized rapidly
5 disintegrating solid dosage form comprising an effective amount of a thrombin
receptor antagonist. In some embodiments, the thrombin receptor antagonist is
selected from the group consisting of:



10

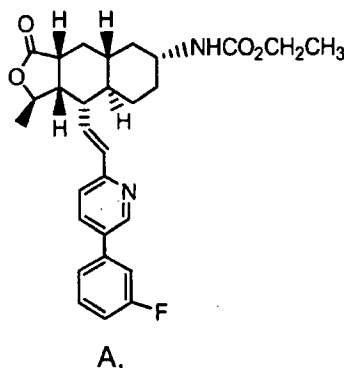
or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

In some embodiments, the solid dosage form further comprises at least one
polymer and at least one matrix forming agent. In some embodiments, the polymer is
selected from the group consisting of gelatin, alginates, and modified starches. In
15 some embodiments, the matrix forming agent is selected from the group consisting of
mannitol, sorbitol, and dextrans. In some embodiments, the polymer is gelatin and the
matrix forming agent is mannitol. In some embodiments, the weight ratio of thrombin
receptor antagonist to gelatin is about 2.2 to about 2.3 and the weight ratio of gelatin
to mannitol is about 1.0 to about 1.2. In some embodiments, the weight percent of
20 gelatin is about 3.5 on a wet-weight basis. In some embodiments, the weight percent
of mannitol is about 3 on a wet-weight basis.

In some embodiments, the rapidly disintegrating dosage form further comprises
a buffering system. In some embodiments, the buffering system is selected from the
group consisting of acetate, phosphate, and citrate systems.

In some embodiments, an average platelet inhibition of at least about 80% is achieved within 30 minutes of administration.

In some embodiments, the solid dosage form comprises about 20 to about 120 mg of Compound A



or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

In some embodiments, the rapidly solid dosage form comprises about 40 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof. In some embodiments, Compound A is in the form of a bisulfate salt. In some embodiments, the solid dosage form further comprises a polymer, and a matrix forming agent. In some embodiments, the solid dosage form further comprises a buffer system.

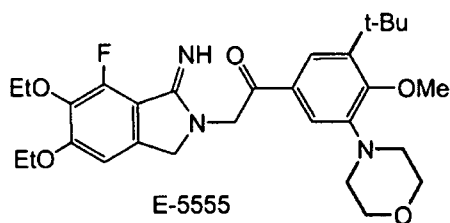
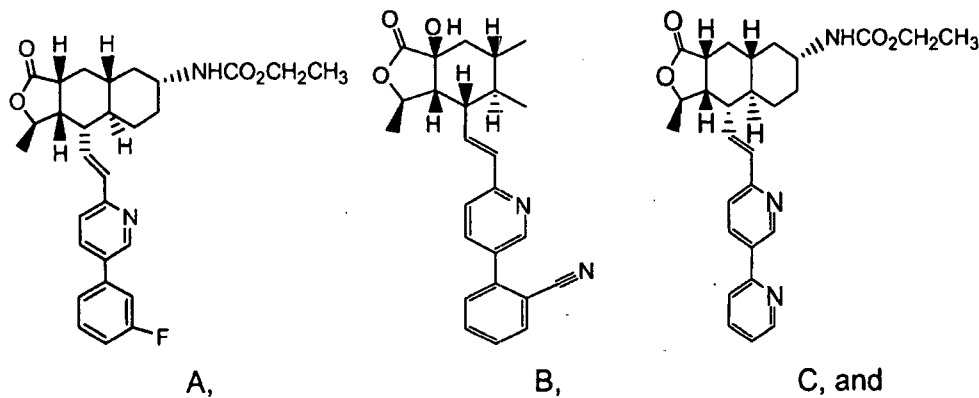
In some embodiments, the solid dosage form further comprises gelatin and mannitol. In some embodiments, the solid dosage form comprises about 17.5 mg of gelatin and about 15 mg of mannitol, and a buffer system capable of achieving a pH of between about 3.5 and about 5.5 in the pre-lyophilized suspension as measured directly after addition of said Compound A bisulfate.

In some embodiments, the invention is directed to a lyophilized rapidly disintegrating solid dosage form comprising about 40 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, about 18 mg of gelatin, about 15 mg of mannitol, about 19 mg of sodium citrate, and about 8 mg of citric acid.

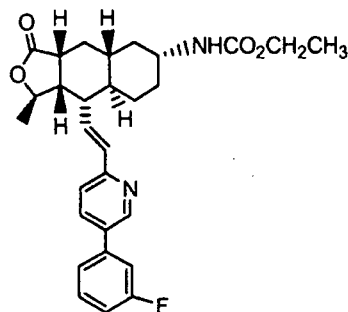
In some embodiments, the invention is directed to a method of treating a patient at risk of acute coronary syndrome comprising administering any of the rapidly disintegrating solid dosage forms described above.

In some embodiments, the invention is directed to a method of treating a patient at risk of acute coronary syndrome comprising administering to said patient a single lyophilized loading dose comprising an effective amount of a thrombin receptor antagonist and then a series of maintenance doses comprising said thrombin receptor

antagonist. In some embodiments, the thrombin receptor antagonist is selected from the group consisting of:



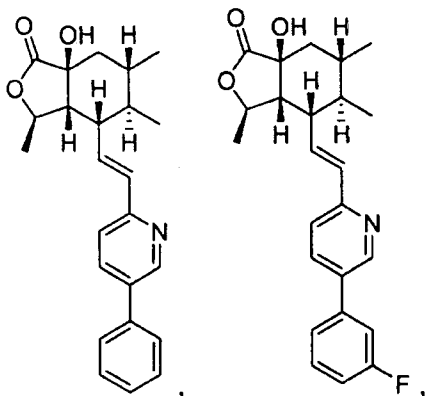
or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof. In some embodiments, the thrombin receptor antagonist is



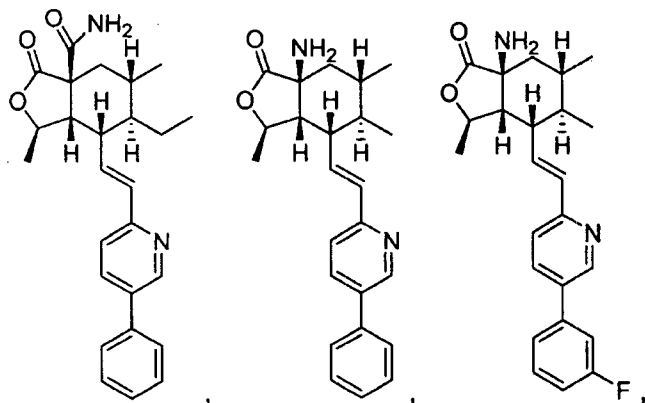
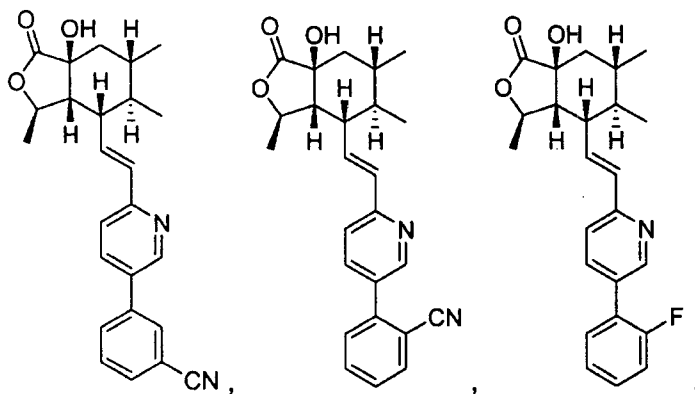
or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof. In some embodiments, the thrombin receptor antagonist is in the form of a bisulfate salt. In some embodiments, the loading dose comprises between about 20 and about 120 mg of said thrombin receptor antagonist. In some embodiments, the loading dose comprises about 40 mg of said thrombin receptor antagonist.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

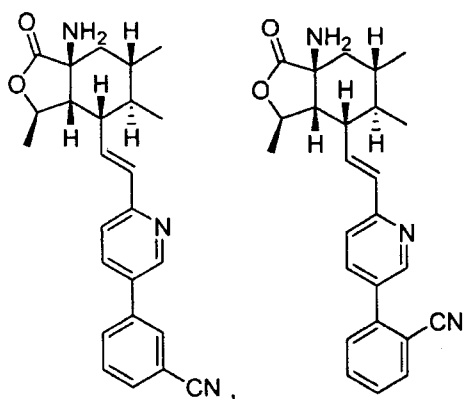
A variety of compounds have been demonstrated as displaying activity as thrombin receptor antagonists, many being himbacine analogs. As disclosed in U.S. publication no. 04/0152736, a subset of particularly preferred compounds of Formula I is as follows:



10

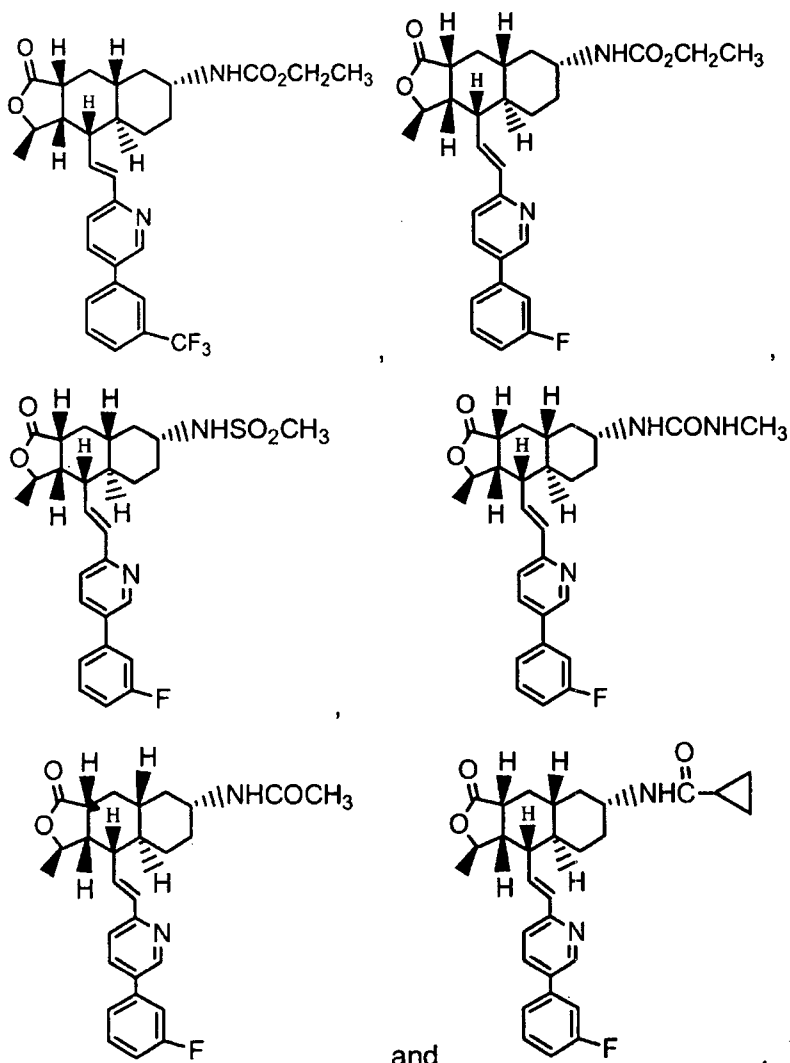


40



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

U.S. publication no. 03/0216437 discloses a subset of thrombin receptor
5 antagonists of Formula II which are both particularly active and selective. These
compounds are as follows:

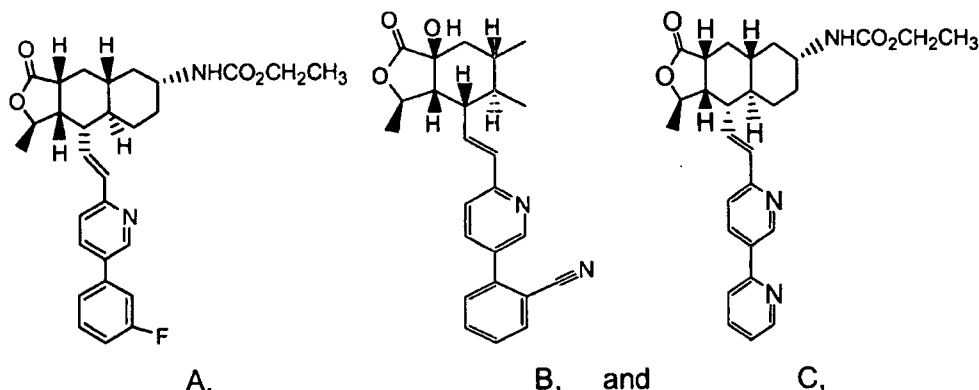


41

and the pharmaceutically acceptable isomers, salts, solvates and polymorphs thereof.

The following compounds are particularly favored based on their pharmacokinetics and pharmacodynamic characteristics:

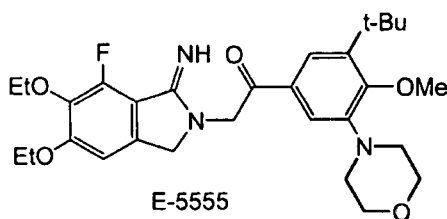
5



or a pharmaceutically acceptable isomer, salt, hydrate, solvate, polymorphs or co-crystal form thereof. The bisulfate salt of Compound A is currently in development as a thrombin receptor antagonist by Schering-Plough Corp. Its synthesis is disclosed in U.S. publication no. 03/0216437, which publication also discloses Compound C. Compound B is disclosed in U.S. Patent no. 6,645,987.

Other compounds for use in the formulations of the present invention are disclosed in any of U.S. Patent Nos. 6,063,847, 6,326,380, U.S. Patent Publications U.S. 03/0203927, U.S. 03/0216437, US 04/0192753, and U.S. 04/0176418, the compound-related disclosures of which are all incorporated by reference in their entirety. Combinations that include other agents that display activity as thrombin receptor antagonists are also within the scope of the present invention, including E5555 currently in development by Eisai, the structure of which is as follows:

20



In one embodiment of the present invention, the formulation is an oral solid dosage form that can be swallowed without water, because it disintegrates rapidly on the tongue, in some embodiments, in less than about 60 seconds, preferably, in less

than about 30 seconds, more preferably, in less than about 10 seconds, and most preferably, in less than about 3 seconds. Such a rapid disintegration phenomenon may provide for enhanced dissolution of the active ingredient, and subsequent realization of an optimal, *i.e.*, rapid, pharmacokinetic profile of such an ingredient.

5 Preferably, essentially all of the thrombin receptor antagonist dissolves within about 15 minutes.

Dissolution rates of the active ingredients are typically measured in an *in vitro* setting using pharmaceutical compendial apparatus such as the USP Dissolution Apparatus 1 (basket) or Apparatus 2 (paddle). Alternate dissolution test
10 methodologies may also be employed, *e.g.*, flow-through dissolution cells, based upon the physical nature of the embodiment.

One of the ultimate purposes in providing a rapidly disintegrating solid dosage form is to provide a blood concentration profile of the thrombin receptor antagonist sufficient to result in a rapid onset of blood platelet inhibition in the patient at risk for
15 ACS. The formulations of the present invention are believed to result in an average platelet inhibition of at least about 80% within 30 minutes of administration. Platelet inhibition is discussed in U.S. Publication no. 03/0216437, which discussion is incorporated herein.

The solid dosage forms of the present invention are in the form of a lyophilized
20 (or freeze-dried) matrix in the shape of a wafer suitable for placement on the tongue. The matrix confers sufficient strength to the dosage form to allow for routine handling during product packaging, storage, and shipment, and to prevent breakage during removal from the package. Once placed within the oral cavity, however, the matrix disintegrates rapidly and may provide for rapid dissolution of the active
25 pharmaceutical agent. Various aspects of lyophilized formulations are disclosed in WO 00/44351.

The matrix is composed of any of one or more of a variety of materials designed to achieve a number of objectives. A polymer can be used to form a glassy amorphous structure which imparts strength and resilience during handling. A matrix
30 forming agent can be used to impart crystallinity and hardness. Water can be used in the manufacturing process to ensure the production of porous units which disintegrate rapidly on the tongue. A preservative, such as a para-benzoic acid, at bacteriostatic concentration, can be used to prevent microbiological growth of the aqueous solution during the manufacturing process.

As used herein, the term "polymer" shall be understood to include the following: gelatins; modified starches; materials derived from animal or vegetable proteins; dextrins and soy; wheat and psyllium seed proteins; gums such as acacia, guar, agar, and xanthan; polysaccharides; alginates; carboxymethylcelluloses; carrageenans; dextrans; pectins; synthetic polymers such as polyvinylpyrrolidone; and polypeptide/protein or polysaccharide complexes such as gelatin-acacia complexes.

A range of modified starches are commercially available and useful in the present invention and include:

Pregelatinized starches, produced by drum drying or extrusion;

Low-viscosity starches, produced by controlled hydrolysis of glycosidic bonds;

Dextrins, produced by roasting dry starch in the presence of a small amount of acid;

Acid modified starches, produced by suspension in dilute acid until the required viscosity is reached;

Oxidized starches, in which oxidizing agents cause the introduction of carbonyl or carboxyl groups, wherein depolymerization occurs, leading to decreased retrogradation and gelling capacities;

Enzymatically modified starch, produced by controlled enzyme degradation to attain required physicochemical properties;

Crosslinked starches, generated by reacting bi- or polyfunctional reagents (e.g., phosphorus oxychloride, sodium trimetaphosphate and epichlorohydrin) with hydroxyl groups to form crosslinks; and,

Stabilized starches, produced by reacting a starch with etherifying or esterifying reagents in the presence of an alkaline catalyst to give a wide range of products.

As used herein, the term "matrix forming agent" shall be understood to include include sugars such as mannitol, dextrose, lactose, galactose and trehalose; cyclic sugars such as cyclodextrin; inorganic salts such as sodium phosphate, sodium chloride and aluminum silicates; and amino acids having from 2 to 12 carbon atoms such as a glycine, L-alanine, L-aspartic acid, L-glutamic acid, L-hydroxyproline, L-isoleucine, L-leucine and L-phenylalanine.

One or more matrix forming agents may be incorporated into the solution or suspension prior to solidification. The matrix forming agent may be present in addition to a surfactant or to the exclusion of a surfactant. In addition to forming the matrix, the matrix forming agent may aid in maintaining the dispersion of any active ingredient

within the solution, suspension or mixture. This is especially helpful in the case of active agents that are not sufficiently soluble in water and must, therefore, be suspended rather than dissolved.

Suspending or flocculating agents, or both, for example various gums, can be used to prevent the sedimentation of dispersed drug particles in the manufacturing process. pH-adjusting excipients, such as citric acid and sodium hydroxide, can be used to optimize the chemical stability of the drug, to minimize the solubility of water-insoluble compounds or to optimize the extent of ionization of drugs which are absorbed into the blood stream through the pregastric membranes. Permeation enhancers such as sodium lauryl sulphate can be used to optimize the transmucosal delivery of drugs absorbed through pre-gastric tissues. Collapse protectants such as glycine can be used to prevent the shrinkage of the units during the freeze-drying process or during long term storage. Flavors and sweeteners can be used to optimize taste, and microencapsulation polymers, such as various celluloses, can be used to mask any bitterness. Coloring agents can be used to impart product differentiation.

An example of a lyophilized formulation using sodium hydroxide as a pH-adjusting excipient is shown as Example 1.

Example 1.

Ingredient	Concentration*	
	% w/w	mg/unit
Compound A Bisulfate	8	40
Gelatin	3.5	17.5
Mannitol	3	15
Flavor (spearmint or peppermint)	0.5	2.5
Aspartame	0.5	2.5
10% NaOH	4	20
Purified Water	q.s. to 100 mL	q.s. to 500 mL
Total	100	500
* Expressed on a wet-weight, <i>i.e.</i> , suspension basis, prior to lyophilization.		

Prototypes of Example 1 displayed disintegration times of about 2 seconds and have acceptable stability. Essentially 100% of the Compound A Bisulfate dissolved within a 15-minute time frame when tested in an *in vitro* dissolution setting such as that referenced *supra*.

Buffering Systems

The prototype formulations first prepared included NaOH as a pH adjusting excipient. The use of NaOH may be acceptable for initial pH adjustment of suspensions, however pH can subsequently drift over time due to the dissociation of the bisulfate salt into the free base and the counterion. Such pH variations can impact the performance of the final product. In order to stabilize pH, it was recognized that a buffer system with the appropriate buffering capacity is required. The purpose of the buffering system is to maintain the suspension pH at a suitable value, typically a pH of between about 3.5 and about 5.5, within the production time frame.

76

Pharmaceutically acceptable buffer systems can be used in conjunction with, or as an alternative to, the above-described pH-adjusting excipients. The selection of the buffer system is based on the targeted pH range, which in this case is between about 3.5 and about 5.5, preferably, between about 4 and about 5. These pH ranges are required to meet the stability requirement of Compound A Bisulfate and the performance of the rapidly disintegrating solid dosage form. In particular, it was found that lower pHs can adversely impact on the dissolution rate of the final product. Pharmaceutically acceptable buffer systems capable of maintaining pH in these ranges include acetate, phosphate, and citrate buffer systems. Examples of such buffer systems include acetic acid/sodium acetate, phosphoric acid/sodium phosphate, and citric acid/sodium citrate systems. Additional buffer systems within the scope of the present invention include those based on the following water soluble acids and their salts:

(+)- L-Tartaric acid;
D-Glucuronic acid;
Glycolic Acid;
D-Glucoheptonic Acid;
(-)-L-Pyroglutamic Acid;
DL-Mandelic Acid;
(-)-L-Malic Acid;
Formic Acid;
D-Gluconic Acid;
DL-Lactic Acid;
L-Ascorbic Acid;
Succinic Acid; and,
Glutaric Acid.

In order to determine the concentrations of buffer system components for a specific pre-lyophilized TRA suspension, a series of citrate buffer systems for Compound A bisulfate suspensions was prepared for various target pHs according to Table 1A below:

Table 1

Buffer No.	pH	Concentration (mM)	[Citric Acid] (g/L)	[Sodium Citrate] (g/L)
1	3	50	8.98	2.13
2	3	100	17.96	4.26
3	3	200	35.93	8.53
4	4	50	6.56	5.53
5	4	100	13.12	11.05
6	4	200	26.23	22.10
7	5	50	3.85	9.32
8	5	100	7.69	18.64
9	5	200	15.38	37.29

5 Mt. of citric acid = 210.0

Mt. of sodium citrate = 291.4

To a 20ml aliquot of each buffer solution of Table 1 was added 0.7g of gelatin. The solutions were heated to 60°C (via hotplate w/stirring) for approximately 30 minutes. Then, the solutions were cooled to ~25°C (via water bath) and pH was recorded. 1.6g of Compound A bisulfate (the active pharmaceutical ingredient or "API") was added to solutions to prepare an 8 w/w % suspension. During sample preparation, about 1/3rd of the solution was added to prepare a survey. Each survey was homogenized to ensure homogeneity. The remaining 2/3rd of the solution was then added while stirring. Each suspension was held for 48 hours and pH was recorded. The results of the pH measurements are shown in Table 2/3.

Table 2

Buffer No.	Buffer Solution Concentration	Target pH	Actual pH	pH after Gelatin Addition	pH after API Addition	pH after 48 Hour Hold
1	50 mM	3	2.88	3.37	2.88	1.31
2	100 mM	3	2.87	3.12	2.79	1.16
3	200 mM	3	2.84	2.93	2.77	2.32
4	50 mM	4	3.82	4.12	3.62	2.65
5	100 mM	4	3.84	3.97	3.77	2.83
6	200 mM	4	3.80	3.84	3.75	3.53
7	50 mM	5	4.84	5.04	3.97	3.61
8	100 mM	5	4.80	4.90	4.38	3.83
9	200 mM	5	4.72	4.72	4.76	4.28

5 The experimental data show that for a citrate buffer (in this case, a citric acid/sodium citrate buffer system) the systems that target pHs of 4 and 5 at any of the concentrations of 50, 100 and 200 mM (in this case, Buffer Nos. 4-9) are adequate to control Compound A Bisulfate suspension pH between 3.5 and 5.5, as measured after API addition. This will be adequate in most process scenarios, in which lyophilization occurs directly after suspension preparation. However, in cases in which the suspension is stored for up to 48 hours prior to lyophilization, only the systems that target a pH of 5 at concentrations of 50, 100, and 200 mM (Buffer Nos. 7-9), and the system that targets a pH of 4 at a concentration of 200 mM (Buffer No. 6) are adequate to maintain the suspension pH within the range of 3.5-5.5.

15 To maintain a pH of 5, citric acid concentrations of 0.7 to 3.4 % w/w and sodium citrate concentrations of 1.7 to 8.3 % w/w were found to be effective. To maintain a pH of 4, citric acid concentrations of 1.2 to 5.8 % w/w and sodium citrate concentrations of 1.0 to 4.9 % w/w were found to be effective. Thus, to maintain a pH range of about 4 to about 5, a citric acid concentration range of about 0.7 to about 5.8 % w/w and a sodium citrate concentration range of about 1.0 to about 8.2 % w/w

20

would be expected to be effective. The concentrations of citric acid and sodium citrate are expressed with respect to the pre-lyophilized suspension.

Based on the above results, a lyophilized formulation of Compound A Bisulfate can be buffered as shown in Example 2.

5 Example 2.

Ingredient	Concentration*	
	% w/w	mg/unit
Compound A Bisulfate	8	40
Gelatin	3.5	17.5
Mannitol	3	15
Flavor (spearmint or peppermint)	0.5	2.5
Aspartame	0.5	2.5
Sodium Citrate	3.73	18.65
Citric Acid	1.54	7.70
Purified Water	q.s. to 100 mL	q.s. to 500 mL
Total	100	500
* Expressed on a wet-weight, i.e., suspension basis, prior to lyophilization.		

Based on the above, it is believed that useful lyophilized formulations of a 40 mg loading dose of Compound A, or its pharmaceutically acceptable salts and hydrates, include those comprising:

- 10 gelatin in an amount of about 16 to about 19 mg, preferably about 17.5 mg;
 mannitol in an amount of about 14 to about 16 mg, preferably about 15 mg;
 sodium citrate in an amount of about 18 to about 19 mg, preferably about 18.7 mg; and,
 citric acid in an amount of about 7 to about 8 mg, preferably about 7.7 mg.

Alternate embodiments in which the excipient components recited in Examples 1 and 2 above are substituted with other components within the same functional class are within the scope of the present invention. Thus, embodiments in which gelatin is substituted with another polymer, e.g., starch, are encompassed in the present invention. Similarly, embodiments in which mannitol is substituted with another matrix forming agent, e.g., lactose, are encompassed in the present invention. Flavoring agents (e.g., spearmint) and sweetening agents (e.g., aspartame) are also substitutable within class. As discussed above, buffering systems can be substituted.

Furthermore, the wet-basis (*i.e.*, pre-lyophilized) percent compositions (under the heading "% w/w") disclosed in Examples 1 and 2 are exemplary, but not limiting. For example, the applicable range of wet-basis compositions of polymer (e.g., gelatin) is from about 2 to about 5 %w/w, and that of matrix forming agent is from about 2 to about 4 %w/w. The concentrations of flavoring agents and of sweetening agents can be varied as required. As discussed above, concentrations of the components of the buffering systems can be varied to some degree, while maintaining desired pH.

Higher doses of Compound A can be incorporated into the inventive formulations. Loading doses of up to 150 mg are within the scope of the present invention. For example, loading doses of 80 and of 120 mg of Compound A, or of a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, are within the scope of the present invention.

Lyophilization Process

In essence, lyophilization (*i.e.*, freeze-drying) consists of at least two steps: first, freezing a solution or suspension (almost invariably aqueous) of the material to be freeze-dried; and second, raising the temperature of the frozen material with a concomitant application of vacuum so that the frozen solvent (almost invariably ice) sublimates without melting. The term "lyophilized" as used herein will be understood to refer to a formulation that is the product of at least these two processing steps. The effects of freeze-drying temperature on formulation appearance and processing times are discussed in U.S. Patent no. 5,044,091, which is herein incorporated in relevant part.

The production sequence typically begins with the bulk preparation of an aqueous drug solution or suspension and subsequent precise dosing into pre-formed blisters. It is the blister that actually forms the tablet shape and is, therefore, an

integral component of the total product package. The second phase of manufacturing typically entails passing the filled blisters through a specially designed cryogenic freezing process to control the ultimate size of the ice crystals. This aids in ensuring that the tablet possesses a porous matrix to facilitate the rapid disintegration function.

5 These frozen units are then transferred to large-scale freeze dryers for the sublimation process, whereby the majority of the remaining moisture is removed from the tablets. The final phase of production involves sealing the open blisters via a heat-seal process to ensure stability and to protect the product from varying environmental conditions. Procedures for preparing formulations in this aspect of the present
10 invention are described in, for example, U.S. Patent Nos. 6,509,040 and 6,709,669, both of which are hereby incorporated by reference.

An example of a commercially available freeze-drying technology applicable to such dosage forms is known by its trade name of Zydis®, and is available from Catalent, formerly Cardinal Health, of Somerset, New Jersey. See H. Sager, "Drug-
15 delivery Products and the Zydis Fast-dissolving Dosage Form," J. Pharm. Pharmacol. 50:375-382 (1998). As an example of such a product, a freeze-dried formulation of olanzapine is marketed by Eli Lilly as Zyprexa® Zydis® orally disintegrating tablets. Inactive ingredients include gelatin, mannitol, aspartame, sodium methyl paraben and sodium propyl paraben. Claritin® Reditabs®, marketed by Schering-Plough
20 Corp., provides another example of Zydis-based formulations, which are as follows:
Table 3.

Ingredient	Amt (mg)	Wt %**	Amt (mg)	Wt %**
Loratadine	5	23.2	10	37.6
Gelatin NF	8.985	41.7	8.985	33.8
Mannitol USP	7.188	33.3	7.188	27.1
Flavor Mint 51296 TP0551	0.150	0.7	0.150	0.6
Anhydrous Citric Acid USP	0.250	1.2	0.250	0.9
Purified Water	(---)*	(---)*	(---)*	(---)*
Theoretical Dry Tablet	21.573	100%	26.573	100%

*Sublimed during lyophilization.

**Dry Basis

Acute Coronary Syndrome

The present invention further encompasses methods of treatment of a patient at risk of Acute Coronary Syndrome by administering an effective amount of a rapidly disintegrating formulation of a thrombin receptor antagonist as described above. As
5 used herein, the term "effective amount" will be understood to describe an amount of a thrombin receptor antagonist effective to prevent further damage to the cardiovascular system after an acute cardiac event.

In the treatment of ACS, thrombin receptor antagonist dosing regimens will comprise one-time administration of a loading dose followed by regular administration
10 of maintenance doses. The TRA concentration of the loading dose will be sufficient to very quickly achieve high levels of platelet aggregation inhibition. Following administration of the loading dose, platelet aggregation inhibition levels of at least 80-90% within no more than 1-2 hours are targeted. TRA concentrations in the loading dose formulation will be 20-120 mg. The TRA concentration of the maintenance dose
15 will be sufficient to maintain the desired levels of platelet aggregation inhibition. TRA concentrations in the maintenance dose formulation will be 1-10 mg. A dosing regimen of the bisulfate salt of Compound A comprising a 40 mg loading dose followed by daily 2.5 mg maintenance doses is planned for evaluation in phase iii clinical trials. The rapidly disintegrating solid dosage forms of the present invention
20 are intended for administration as loading doses within these dosing regimens. Such lyophilized loading dose formulations may be capable of attaining platelet aggregation inhibition of at least about 80% within 30 minutes of administration. They may allow essentially all of the thrombin receptor antagonist to dissolve within about 15 minutes.

The lyophilized TRA formulations of the present invention will also find utility in
25 treating victims of acute stroke and patients who undergo percutaneous coronary intervention ("PCI").

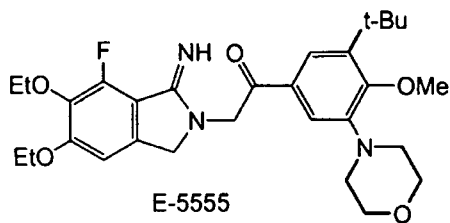
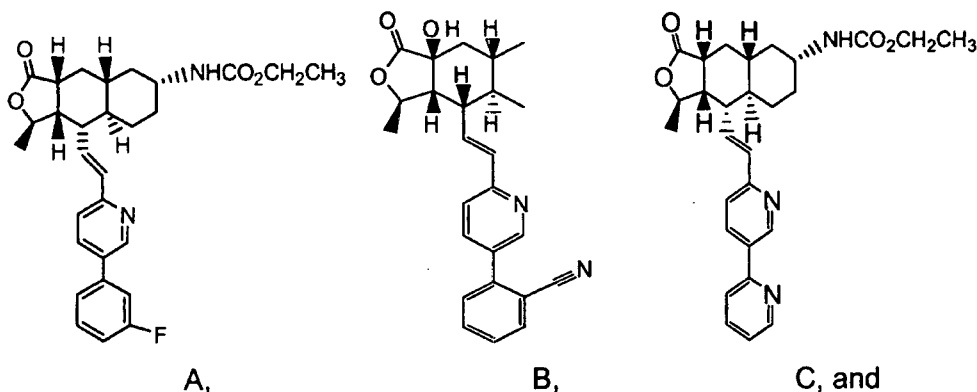
While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives,
30 modifications, and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

What is claimed is:

20

33

1. A lyophilized rapidly disintegrating solid dosage form comprising an effective amount of a thrombin receptor antagonist.
2. The rapidly disintegrating solid form according to claim 1 wherein the thrombin receptor antagonist is selected from the group consisting of:



10

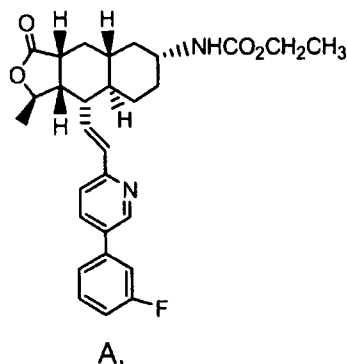
or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

3. The rapidly disintegrating solid dosage form according to claim 2, further comprising at least one polymer and at least one matrix forming agent.
4. The rapidly disintegrating solid dosage form according to claim 3, wherein the polymer is selected from the group consisting of gelatin, alginates, and modified starches.
5. The rapidly disintegrating dosage form according to claim 3, wherein the matrix forming agent is selected from the group consisting of mannitol, sorbitol, and dextrans.

15

20

6. The rapidly disintegrating dosage form according to claim 1, further comprising a buffering system.
7. The rapidly disintegrating dosage form according to claim 6 wherein said buffering system is selected from the group consisting of acetate, phosphate, and citrate buffer systems systems.
8. The rapidly disintegrating solid dosage form according to claim 1 wherein an average platelet inhibition of at least about 80% is achieved within 30 minutes of administration.
9. A lyophilized rapidly disintegrating solid dosage form comprising about 20 to about 120 mg of Compound A

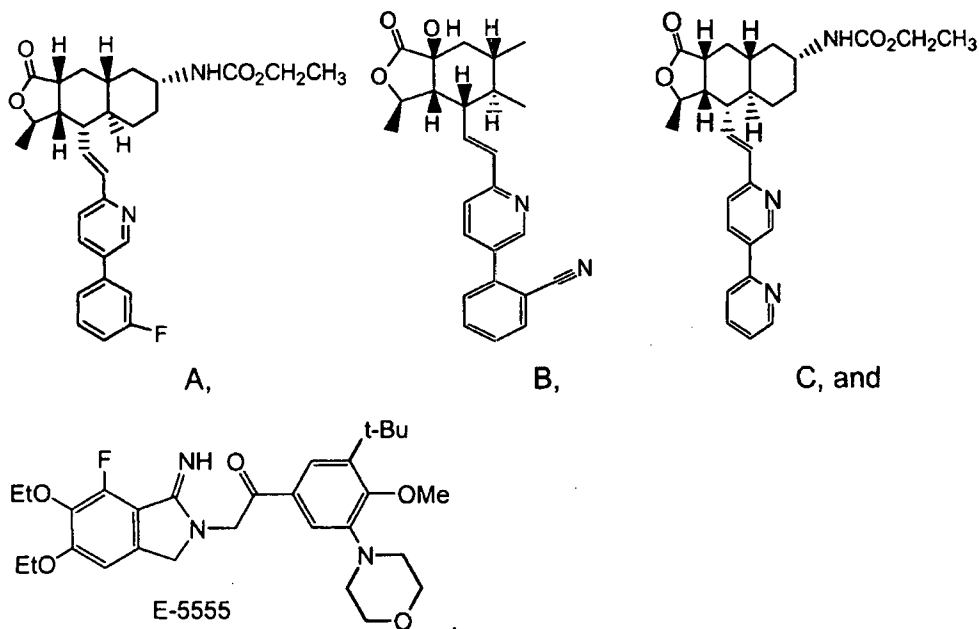


- 15 A,
- or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.
10. The rapidly disintegrating solid dosage form according to claim 9 comprising about 40 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.
11. The rapidly disintegrating solid dosage form according to claim 9, wherein Compound A is in the form of a bisulfate salt.
12. A lyophilized rapidly disintegrating solid dosage form comprising about 40 mg of Compound A or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, a polymer, and a matrix forming agent.

13. The rapidly disintegrating solid dosage form according to claim 12, further comprising a buffer system.

14. A method of treating a patient at risk of acute coronary syndrome comprising administering to said patient a single lyophilized loading dose comprising an effective amount of a thrombin receptor antagonist and then a series of maintenance doses comprising said thrombin receptor antagonist.

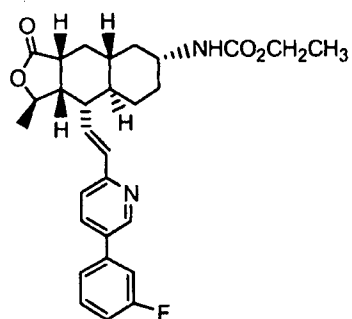
15. The method according to claim 14 wherein said thrombin receptor antagonist is selected from the group consisting of:



or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

26

16. The method according to claim 14 wherein said thrombin receptor antagonist is



or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

5

17. The method according to claim 16 wherein said lyophilized loading dose comprises between about 20 and about 120 mg of said thrombin receptor antagonist.
- 10 18. The method according to claim 16 wherein said lyophilized loading dose comprises about 40 mg of said thrombin receptor antagonist.
19. The method according to claim 16, wherein said thrombin receptor antagonist is in the form of a bisulfate salt.

FORMULACIONES ORALES LIOFILIZADAS DE DESINTEGRACIÓN RÁPIDA DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE TROMBINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas oralmente administradas de desintegración rápida que contienen un antagonista del receptor de trombina y sus usos en el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer el síndrome coronario agudo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se sabe que la trombina tiene una variedad de actividades en diferentes tipos celulares y se sabe que los receptores de la trombina están presentes en tales tipos celulares como plaquetas humanas, células de la musculatura lisa vascular, células endoteliales y fibroblastos. Se cree que los antagonistas de los receptores de la trombina ("TRAs", según sus siglas en inglés), también conocidos como antagonistas de los receptores activados por proteasa (PAR, según sus siglas en inglés), son útiles en el tratamiento de trastornos trombóticos, inflamatorios, ateroscleróticos y fibroproliferativos, así como también otros trastornos en los cuales la trombina y su receptor juegan un rol patológico. El síndrome coronario agudo es un trastorno de ese tipo.

El síndrome coronario agudo ("ACS", según sus siglas en inglés) es un término abarcativo utilizado para cubrir cualquiera de un grupo de síntomas clínicos compatibles con la isquemia aguda de miocardio, incluyendo angina inestable, e infarto de miocardio sin elevación de segmento ST ("MI", según sus siglas en inglés) y MI con elevación de segmento ST. La isquemia de miocardio aguda está asociada con el dolor de pecho debido al suministro de sangre insuficiente al músculo cardíaco que es el resultado de la enfermedad arterial

38

coronaria (también denominada enfermedad cardíaca coronaria). Estos trastornos que amenazan la vida son una causa principal de cuidado médico de emergencia y hospitalización en los Estados Unidos. La enfermedad cardíaca coronaria es la causa principal de muerte en los Estados Unidos. La angina inestable y el infarto de miocardio sin elevación de segmento ST son manifestaciones muy comunes de esta enfermedad.

No es atípico para un paciente con ACS el llegar a la sala de emergencia de un hospital desmayado o sin poder responder o incapaz de seguir instrucciones inmediatamente luego de un episodio cardíaco agudo. Cuando se determina que ese tipo de paciente podría beneficiarse con la administración de un antagonista del receptor de la trombina, puede ser importante administrar una dosis de carga suficiente para elevar en forma inmediata el nivel de la medicación en un sistema cardiovascular del paciente para evitar daño adicional. Sin embargo, un paciente que no responde puede ser incapaz de tragar una forma de dosificación sólida, administrada por vía oral convencional, tal como una tableta o cápsula. Por lo tanto, existe la necesidad de brindar formulaciones aceptables para uso farmacéutico que contienen un antagonista del receptor de la trombina, para proporcionar una dosis de carga del antagonista del receptor de la trombina en una forma de dosificación tal que pueda ser rápida y convenientemente administrada a un paciente que puede no responder. Ese tipo de forma de dosificación podría ser administrada sin crear la necesidad de tragar una tableta sólida esencialmente intacta, y sin la necesidad de administrar en forma concomitante con agua para ayudar a tragar la forma de dosificación intacta. Dichas formulaciones pueden ser útiles para tratar los riesgos inmediatos asociados con ACS.

La rápida desintegración de las formas de dosificación que están diseñadas para liberar el ingrediente activo en una cavidad oral son bien

34

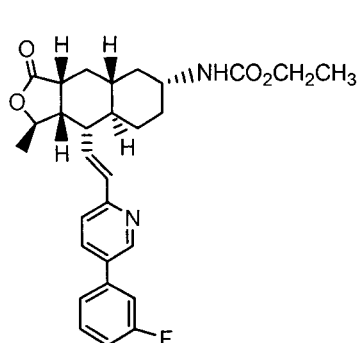
conocidas y se pueden utilizar para administrar un amplio rango de fármacos.

Los antagonistas del receptor de la trombina han sido sugeridos en la bibliografía técnica como potencialmente útiles para tratar una variedad de enfermedades o afecciones cardiovasculares incluyendo, por ejemplo, trombosis, restenosis vascular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto cerebral, enfermedad cardíaca, síndrome de coagulación intravascular diseminada, hipertensión (Suzuki, Shuichi, Solicitudes Int. PCT WO 0288092, WO 0285850 y WO 0285855), arritmia, inflamación, angina de pecho, accidente cerebro-vascular, aterosclerosis, afecciones isquémicas (Zhang, Han-cheng, Sol. Int. PCT WO 0100659, WO 0100657 y WO 0100656).

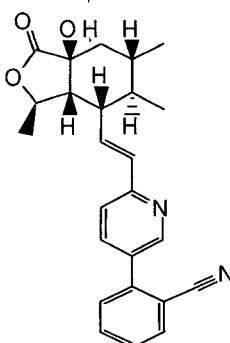
Los antagonistas del receptor de la trombina son descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.063.847; 6.326.380; y 6.645.987 y publicaciones estadounidenses nos. 03/0203927; 04/0216437A1; 04/0152736; y 03/0216437. El uso de un pequeño subconjunto de antagonistas del receptor de la trombina para tratar una variedad de afecciones y enfermedades se describe en la publicación de los Estados Unidos no. 04/0192753. Una forma cristalina de la sal bisulfato de un antagonista del receptor de la trombina particular se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 7.235.561. Todas estas patentes y publicaciones de patentes mencionadas en esta descripción son incorporadas como referencia en su totalidad.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

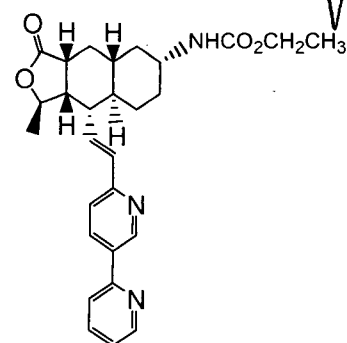
En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación sólida de rápida desintegración liofilizada que comprende una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de la trombina. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la trombina se selecciona del grupo formado por:



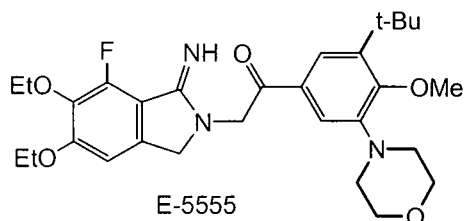
A,



B,



C, y



E-5555

o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

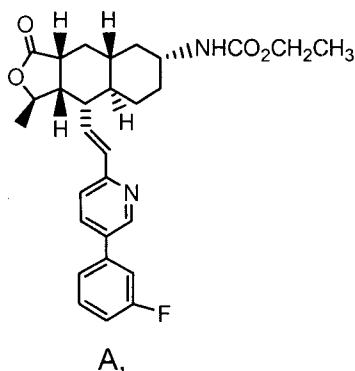
En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende además por lo menos un polímero y por lo menos un agente formador de matriz. En algunas realizaciones, el polímero se selecciona del grupo formado por gelatina, alginatos y almidones modificados. En algunas realizaciones, el agente formador de matriz se selecciona del grupo formado por manitol, sorbitol, y dextrinas. En algunas realizaciones, el polímero es gelatina y el agente formador de matriz es manitol. En algunas realizaciones, la relación en peso de antagonista del receptor de la trombina a gelatina es de aproximadamente 2,2 a aproximadamente 2,3 y la relación en peso de gelatina a manitol es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de gelatina es de aproximadamente 3,5 en base al peso húmedo. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de manitol es de aproximadamente 3 en base al peso húmedo.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación de desintegración rápida comprende además un sistema de tamponación. En algunas realizaciones, el sistema de tamponación se selecciona del grupo formado por sistemas de

acetato, fosfato y citrato.

En algunas realizaciones, se logra una inhibición de plaquetas promedio de por lo menos aproximadamente 80% dentro de los 30 minutos de administración.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende aproximadamente 20 a aproximadamente 120 mg de Compuesto A



o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida de rápida desintegración comprende aproximadamente 40 mg de Compuesto A o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico. En algunas realizaciones, el Compuesto A está en la forma de una sal bisulfato. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende además un polímero, y un agente formador de matriz. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende además un sistema tampón.

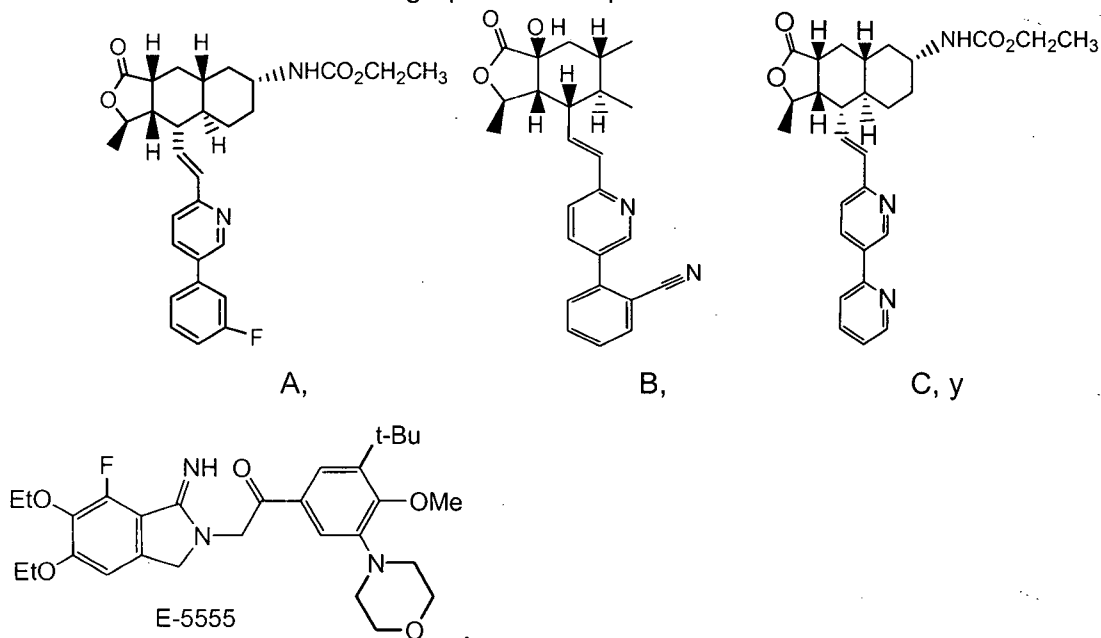
En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende además gelatina y manitol. En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida comprende aproximadamente 17,5 mg de gelatina y aproximadamente 15 mg de manitol, y un sistema tampón capaz de lograr un pH de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 5,5 en la suspensión pre-liofilizada según lo medido directamente después de la adición de dicho bisulfato de Compuesto A.

VR

En algunas realizaciones, la invención se refiere a una forma de dosificación sólida de rápida desintegración liofilizada que comprende aproximadamente 40 mg de Compuesto A o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico, aproximadamente 18 mg de gelatina, aproximadamente 15 mg de manitol, aproximadamente 19 mg de citrato sódico y aproximadamente 8 mg de ácido cítrico.

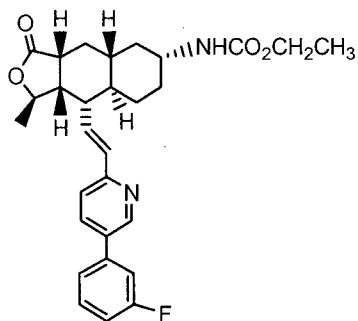
En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que está en riesgo de contraer el síndrome coronario agudo que comprende administrar cualquiera de las formas de dosificación sólida de rápida desintegración descritas anteriormente.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar a un paciente que está en riesgo de contraer el síndrome coronario agudo que comprende administrar a dicho paciente una sola dosis de carga liofilizada que comprende una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de la trombina y luego una serie de dosis de mantenimiento que comprende dicho antagonista del receptor de la trombina. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la trombina se selecciona del grupo formado por:



V3

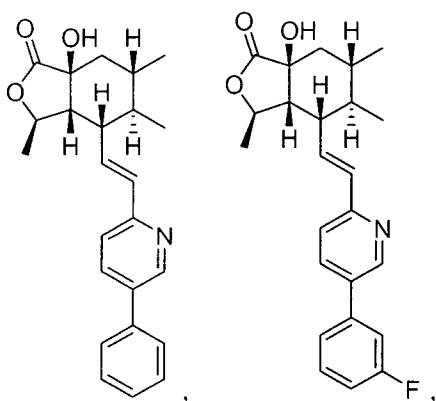
o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la trombina es

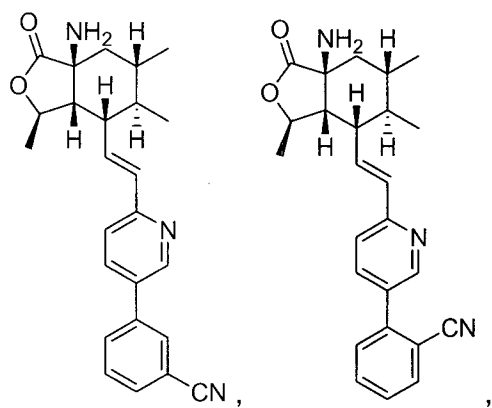
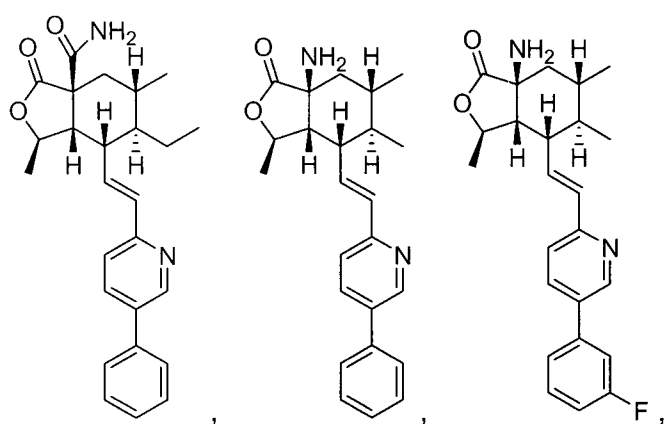
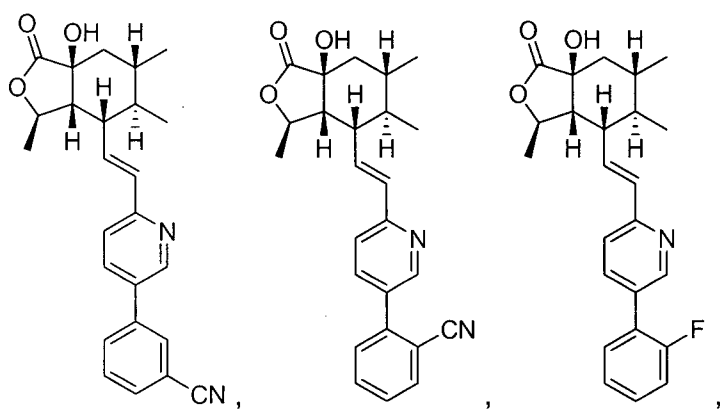


o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la trombina está en la forma de una sal bisulfato. En algunas realizaciones, la dosis de carga comprende entre aproximadamente 20 y aproximadamente 120 mg de dicho antagonista del receptor de la trombina. En algunas realizaciones, la dosis de carga comprende aproximadamente 40 mg de dicho antagonista del receptor de la trombina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se ha demostrado que una variedad de compuestos exhiben actividad como antagonistas del receptor de la trombina, siendo muchos de ellos análogos de himbacina. Según lo descrito en la publicación estadounidense no. 04/0152736, un subconjunto de compuestos particularmente preferidos de Fórmula I es el siguiente:

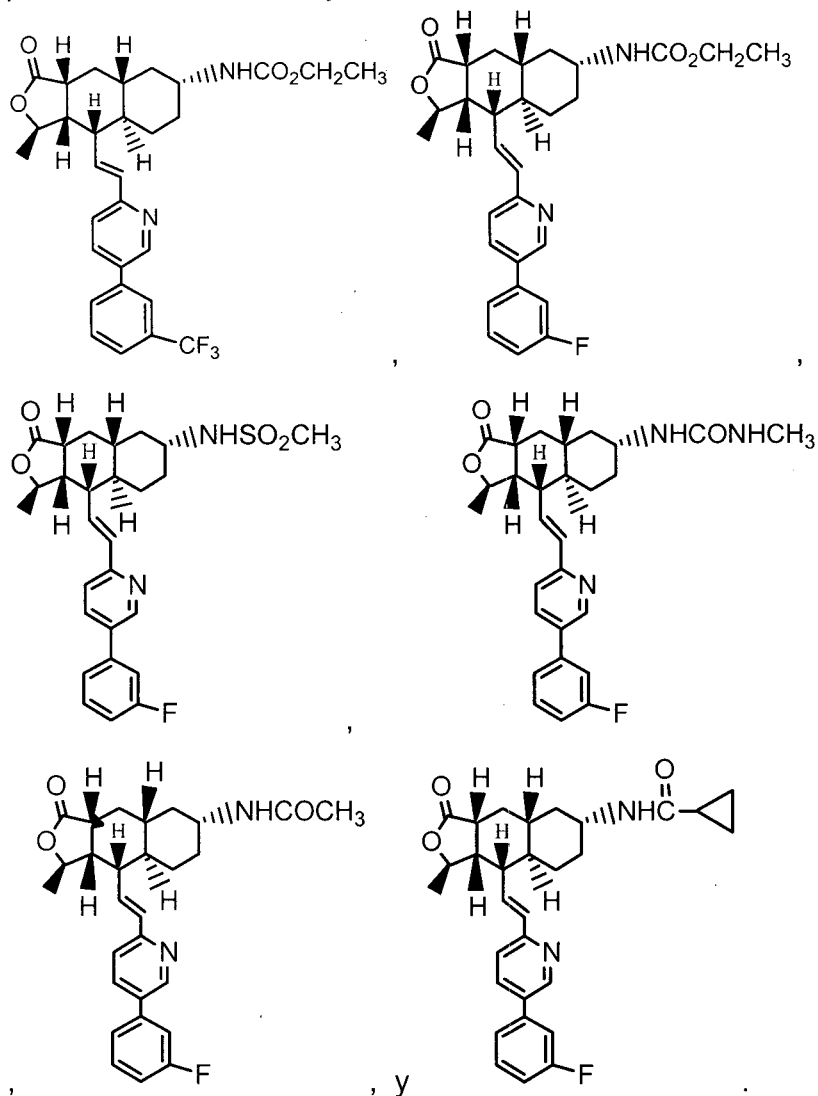




y sus sales farmacéuticamente aceptables.

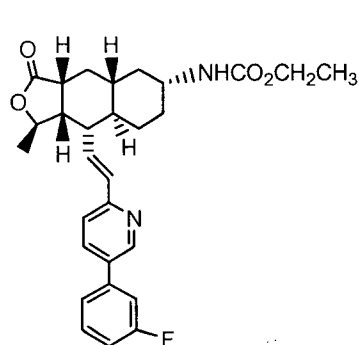
La publicación estadounidense no. 03/0216437 describe un subconjunto de antagonistas del receptor de la trombina de Fórmula II los cuales son ambos

particularmente activos y selectivos. Estos compuestos son los siguientes:

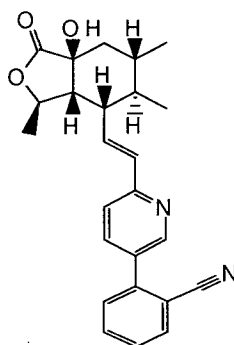


y los isómeros, sales, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

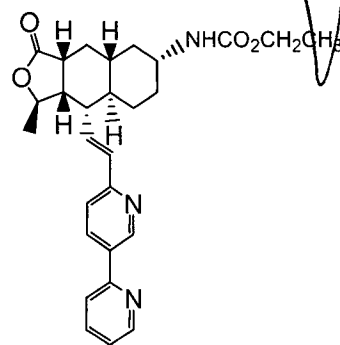
Los siguientes compuestos son particularmente favorecidos en base a su farmacocinética y características farmacodinámicas:



A,



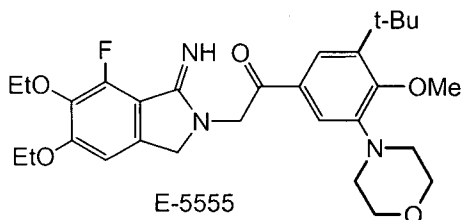
B, y



C,

o un isómero, sal, hidrato, solvato, polimorfo o co-cristal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La sal bisulfato del Compuesto A está actualmente en desarrollo como un antagonista del receptor de la trombina por Schering-Plough Corp. Su síntesis se describe en la publicación estadounidense no. 03/0216437, publicación que también describe al Compuesto C. El compuesto B está descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 6.645.987.

Otros compuestos para utilizar en las formulaciones de la presente invención son descritos en cualquiera de las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.063.847, 6.326.380, Publicaciones de Patentes de los Estados Unidos Nos. 03/0203927, U.S. 03/0216437, US 04/0192753, y U.S. 04/0176418, cuyas descripciones relacionadas con los compuestos son incorporadas en su totalidad como referencia. Las combinaciones que incluyen otros agentes que exhiben actividad como antagonistas del receptor de trombina se encuentran también dentro del alcance de la presente invención, incluyendo E5555 actualmente en desarrollo por Eisai, cuya estructura es la siguiente:



En una realización de la presente invención, la formulación es una forma de dosificación sólida oral que puede ser tragada sin agua, puesto que se desintegra rápidamente en la lengua, en algunas realizaciones, en menos de aproximadamente 60 segundos, preferentemente, en menos de aproximadamente 30 segundos, más preferentemente, en menos de aproximadamente 10 segundos, y con máxima preferencia, en menos de aproximadamente 3 segundos. Ese tipo de fenómeno de desintegración rápida puede proporcionar una mejor disolución del ingrediente activo, y subsiguiente realización de un perfil farmacocinético óptimo, es decir, rápido, de ese tipo de ingrediente. Preferentemente, esencialmente la totalidad del antagonista del receptor de la trombina se disuelve dentro de aproximadamente 15 minutos.

Las velocidades de disolución de los ingredientes activos se miden típicamente en un ensayo *in vitro* utilizando un aparato compendial tal como el Aparato de Disolución USP (canasto) o Aparato 2 (paleta). También pueden emplearse metodologías de ensayo de disolución alternativas, por ejemplo, celdas de disolución de flujo directo, en base a la naturaleza física de la realización.

Uno de los propósitos primarios para proporcionar una forma de dosificación sólida de rápida desintegración consiste en proporcionar un perfil de concentración en sangre del antagonista del receptor de la trombina suficiente para dar como resultado un rápido inicio de la inhibición de plaquetas sanguíneas en el paciente en riesgo de ACS. Las formulaciones de la presente invención se cree que dan como resultado una inhibición plaquetaria promedio de por lo menos aproximadamente 80% dentro de los 30 minutos de administración. La inhibición plaquetaria se describe en la Publicación estadounidense no. 03/0216437, descripción que se incorpora a esta invención.

Las formas de dosificación sólidas de la presente invención están en la forma de una matriz liofilizada (o secada por congelación) en la forma de una

oblea adecuada para ser colocada en la lengua. La matriz confiere suficiente resistencia a la forma de dosificación para permitir el manipuleo de rutina durante el envasado, almacenamiento y transporte del producto, y para evitar la rotura durante la remoción del paquete. Una vez colocada dentro de la cavidad oral, sin embargo, la matriz se desintegra rápidamente y puede proporcionar una rápida disolución del agente farmacéutico activo. Diversos aspectos de las formulaciones liofilizadas se describen en el documento WO 00/44351.

La matriz está compuesta por cualquiera de una o más de una variedad de materiales diseñados para lograr una cantidad de objetivos. Puede utilizarse un polímero para formar una estructura amorfa vítrea la cual imparte resistencia y resiliencia durante el manipuleo. Puede utilizarse un agente formador de matriz para impartir cristalinidad y dureza. Puede utilizarse agua en el proceso de fabricación para asegurar la producción de unidades porosas las cuales se desintegran rápidamente en la lengua. Puede utilizarse un conservante, tal como un ácido para-benzoico, en concentración bacteriostática para evitar el crecimiento microbiológico de la solución acuosa durante el proceso de fabricación.

Como se utiliza en esta invención, el término "polímero" se entenderá que incluye lo siguiente: gelatinas; almidones modificados; materiales derivados de proteínas animales o vegetales; dextrinas y soja; trigo y proteínas de semilla de psilio; gomas tales como acacia, guar, ágar, y xantano; polisacáridos; alginatos; carboximetilcelulosas; carrageenanos; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona; y complejos de polipéptido/ proteína o polisacárido tales como complejos de gelatina-acacia.

Un rango de almidones modificados están disponibles en el mercado y son útiles en la presente invención e incluyen:

Almidones pregelatinizados, producidos mediante secado al tambor o extrusión;

almidones de baja viscosidad, producidos por hidrólisis controlada de enlaces glicosídicos;

Dextrinas, producidas cocinando al fuego almidón seco en presencia de una pequeña cantidad de ácido;

Almidones modificados con ácido, producidos mediante suspensión en ácido diluido hasta alcanzar la viscosidad requerida;

Almidones oxidados, en los cuales los agentes oxidantes causan la introducción de grupos carbonilo o carboxilo, donde se produce la despolimerización, lo que conduce a una menor retrogradación y capacidades de gelificación;

Almidón modificado enzimáticamente, producido por degradación enzimática controlada para lograr propiedades físico-químicas requeridas;

Almidones entrecruzados, generados haciendo reaccionar reactivos bi- o polifuncionales (por ej., oxiclورو de fósforo, trimetafosfato sódico y epiclorohidrina) con grupos hidroxilo para formar entrecruzamientos; y,

Almidones estabilizados, producidos haciendo reaccionar un almidón con reactivos de eterificación o esterificación en presencia de un catalizador alcalino para dar un amplio rango de productos.

Como se utiliza en esta invención, el término "agente formador de matriz" se entenderá que incluye azúcares tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y trehalosa; azúcares cíclicos tales como ciclodextrina; sales inorgánicas tales como fosfato sódico, cloruro sódico y silicatos de aluminio; y aminoácidos que tienen entre 2 y 12 átomos de carbono tales como una glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina.

SD

Pueden incorporarse uno o más agentes formadores de matriz en la solución o suspensión con anterioridad a la solidificación. El agente formador de la matriz puede estar presente además de un surfactante o excluyendo un surfactante. Además de formar la matriz, el agente formador de la matriz puede ayudar a mantener la dispersión de cualquier ingrediente activo dentro de la solución, suspensión o mezcla. Esto es especialmente útil en el caso de agentes activos que no son suficientemente solubles en agua y, por ende, deben ser suspendidos más que disueltos.

Los agentes de suspensión o floculantes, o ambos, por ejemplo diversas gomas, pueden utilizarse para prevenir la sedimentación de partículas de fármaco dispersadas en el proceso de manufactura. Los excipientes de ajuste del pH, tales como ácido cítrico e hidróxido sódico, pueden utilizarse para optimizar la estabilidad química del fármaco, para reducir al mínimo la solubilidad de compuestos insolubles en agua o para optimizar el grado de ionización de fármacos los cuales son absorbidos en el torrente sanguíneo a través de las membranas pregástricas. Los intensificadores de la impregnación tales como laurilsulfato sódico pueden utilizarse para optimizar la administración a la transmucosa de fármacos absorbidos a través de tejidos pre-gástricos. Los protectores del colapso tales como glicina pueden utilizarse para prevenir el encogimiento de las unidades durante el proceso de liofilización o durante el almacenamiento a largo plazo. Pueden utilizarse saborizantes y edulcorantes para optimizar el sabor, y polímeros de microencapsulación, tales como diversas celulosas, pueden utilizarse para enmascarar cualquier sabor amargo. Pueden utilizarse agentes colorantes para impartir diferenciación de producto.

Un ejemplo de una formulación liofilizada utilizando hidróxido de sodio como un excipiente de ajuste del pH se muestra como Ejemplo 1.

51

Ejemplo 1.

Ingrediente	Concentración*	
	% p/p	mg/unidad
Bisulfato de Compuesto A	8	40
Gelatina	3,5	17,5
Manitol	3	15
Sabor (menta verde o menta)	0.5	2,5
Aspartamo	0.5	2,5
10% de NaOH	4	20
Agua Purificada	c.s. hasta 100 mL	c.s. hasta 500 mL
Total	100	500
* Expresado en base al peso húmedo, es decir, suspensión, antes de liofilización.		

Los prototipos del Ejemplo 1 exhibieron tiempos de desintegración de aproximadamente 2 segundos y tienen estabilidad aceptable. Esencialmente el 100% del Bisulfato de Compuesto A disuelto dentro de un marco de tiempo de 15 minutos cuando se ensaya en un ensayo de disolución *in vitro* tal como la referencia proporcionada más arriba.

Sistemas de Tamponación

Las formulaciones de los prototipos primero preparados incluyeron NaOH como un excipiente de ajuste del pH. El uso de NaOH puede ser aceptable para el ajuste del pH inicial de suspensiones, sin embargo, el pH puede subsiguientemente alterarse con el transcurso del tiempo debido a la disociación de la sal bisulfato en la base libre y el contraión. Dichas variaciones del pH pueden impactar en el rendimiento del producto final. Para estabilizar el pH, se reconoció que se requiere un sistema tampón la capacidad de tamponación apropiada. El propósito del sistema de tamponación consiste en mantener el pH de la suspensión a un valor adecuado, típicamente un pH de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 5,5, dentro del marco de tiempo de producción.

Los sistemas tampón aceptables para uso farmacéutico pueden utilizarse en conjunto con, o como una alternativa a, los excipientes reguladores del pH antes descritos. La selección del sistema tampón se basa en el rango de pH buscado, el cual en este caso es de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 5,5, preferentemente, entre aproximadamente 4 y aproximadamente 5. Estos rangos de pH son requeridos para cumplir con el requerimiento de estabilidad del Bisulfato de Compuesto A y el rendimiento de la forma de dosificación sólida de rápida desintegración. En particular, se descubrió que los pH más bajos pueden impactar adversamente sobre la velocidad de disolución del producto final. Los sistemas tampón aceptables para uso farmacéutico capaces de mantener el pH en estos rangos incluyen los sistemas tampón de acetato, fosfato y citrato. Los ejemplos de tales sistemas tampón incluyen a los sistemas de ácido acético/ acetato de sodio, ácido fosfórico/ fosfato sódico, y ácido cítrico/ citrato sódico.

Los sistemas tampón adicionales dentro del alcance de la presente invención incluyen aquellos basados en los siguientes ácidos solubles en agua y su sales:

ácido (+)- L-tartárico;
ácido D-glucurónico;
ácido glicólico;
ácido D-glucoheptónico;
ácido (-)-L-pirolutámico;
ácido DL-mandélico;
ácido (-)-L-málico;
ácido fórmico;
ácido D-glucónico;
ácido DL-láctico;
ácido L-ascórbico;
ácido succínico; y,
ácido glutárico.

Para poder determinar las concentraciones de los componentes del sistema tampón para una suspensión de TRA liofilizada previamente específica, se preparó una serie de sistemas tampón de citrato para suspensiones de bisulfato de Compuesto A para diversos pH objetivo de acuerdo con la Tabla 1 que aparece a continuación:

SM

Tabla 1

Tampón No.	pH	Concentración (mM)	[Ácido Cítrico] (g/L)	[Citrato Sódico] (g/L)
1	3	50	8,98	2,13
2	3	100	17,96	4,26
3	3	200	35,93	8,53
4	4	50	6,56	5,53
5	4	100	13,12	11,05
6	4	200	26,23	22,10
7	5	50	3,85	9,32
8	5	100	7,69	18,64
9	5	200	15,38	37,29

Mt. de ácido cítrico = 210,0

Mt. de citrato sódico = 291,4

A una alícuota de 20 ml de cada solución tampón de la Tabla 1 se agregó 0,7g de gelatina. Las soluciones se calentaron hasta 60°C (mediante placa caliente c/agitación) durante aproximadamente 30 minutos. Luego, las soluciones se enfriaron hasta ~25°C (mediante un baño de agua) y se registró el pH. Se agregó 1,6 g de bisulfato del compuesto A (el ingrediente farmacéutico activo o “IFA”) a soluciones para preparar una suspensión de 8% p/p. Durante la preparación de la muestra, se agregó aproximadamente un tercio de la solución para preparar un “survey” (una muestra de medición). Cada muestra de medición se homogeneizó para asegurar homogeneidad. Los dos tercios restantes de la solución se agregaron luego agitando al mismo tiempo. Cada suspensión se mantuvo durante 48 horas y se registró el pH. Los resultados de las mediciones del pH se muestran en la Tabla 2/3.

99

Tabla 2

Tampón No.	Concentración de Solución Tampón	pH objetivo	pH real	pH después de Adición de Gelatina	pH después de Adición de IFA	pH después de 48 Hora de Mantenim.
1	50 mM	3	2,88	3,37	2,88	1,31
2	100 mM	3	2,87	3,12	2,79	1,16
3	200 mM	3	2,84	2,93	2,77	2,32
4	50 mM	4	3,82	4,12	3,62	2,65
5	100 mM	4	3,84	3,97	3,77	2,83
6	200 mM	4	3,80	3,84	3,75	3,53
7	50 mM	5	4,84	5,04	3,97	3,61
8	100 mM	5	4,80	4,90	4,38	3,83
9	200 mM	5	4,72	4,72	4,76	4,28

Los datos experimentales muestran que para un tampón de citrato (en este caso, un sistema tampón de ácido cítrico/ citrato sódico) los sistemas que apuntan a pHs de 4 y 5 a cualquiera de las concentraciones de 50, 100 y 200 mM (en este caso, Tampones Nos. 4-9) son adecuados para controlar el pH de la suspensión de bisulfato del Compuesto A entre 3,5 y 5,5, según lo medido después de la adición del IFA. Esto será adecuado en la mayoría de los escenarios del proceso, en donde se produce la liofilización directamente después de la preparación de la suspensión. Sin embargo, en los casos en los cuales la suspensión es almacenada durante hasta 48 horas con anterioridad a la liofilización, solamente los sistemas que apuntan a pH de 5 a concentraciones de 50, 100, y 200 mM (Tampones Nos. 7-9), y el sistema que apunta a un pH a una concentración de 200 mM (Tampón No. 6) son adecuados para mantener el pH de la suspensión dentro del rango de 3,5-5,5.

Para mantener un pH de 5, se descubrió que concentraciones de ácido cítrico de 0,7 a 3,4% p/p y concentraciones de citrato sódico de 1,7 a 8,3% p/p son eficaces. Para mantener un pH de 4, se descubrió que concentraciones de ácido cítrico de 1,2 a 5,8% p/p y concentraciones de citrato sódico de 1,0 a 4,9% p/p eran eficaces. Por lo tanto, para mantener un rango de pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, se esperaría que un rango de concentración de ácido cítrico de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 5,8% p/p y un rango de concentración de citrato sódico de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 8,2% p/p sería eficaz. Las concentraciones de ácido cítrico y citrato sódico son expresadas con respecto a la suspensión liofilizada previamente.

En base a los resultados antes mencionados, una formulación liofilizada de Bisulfato de Compuesto A puede ser tamponada según lo mostrado en el Ejemplo 2.

90

Ejemplo 2.

Ingrediente	Concentración*	
	% p/p	mg/unidad
Bisulfato del Compuesto A	8	40
Gelatina	3,5	17,5
Manitol	3	15
Sabor (menta verde o menta)	0,5	2,5
Aspartamo	0,5	2,5
Citrato Sódico	3,73	18,65
Ácido Cítrico	1,54	7,70
Agua Purificada	c.s. hasta 100	c.s. hasta 500
	mL	mL
Total	100	500
* Expresado en base al peso húmedo, es decir, suspensión, antes de la liofilización.		

56

En base a lo expuesto anteriormente, se cree que las formulaciones liofilizadas útiles de una dosis de carga de 40 mg de Compuesto A, o sus sales e hidratos aceptables para uso farmacéutico, incluyen aquellas que comprenden:

gelatina en una cantidad de aproximadamente 16 a aproximadamente 19 mg, preferentemente aproximadamente 17,5 mg; manitol en una cantidad de aproximadamente 14 a aproximadamente 16 mg, preferentemente aproximadamente 15 mg;

citrató sódico en una cantidad de aproximadamente 18 a aproximadamente 19 mg, preferentemente aproximadamente 18,7 mg; y,

ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 mg, preferentemente aproximadamente 7,7 mg.

Las realizaciones alternativas en las cuales los componentes excipientes mencionados en los Ejemplos 1 y 2 antes mencionados son sustituidos con otros componentes dentro de la misma clase funcional están dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, las realizaciones en las cuales la gelatina es sustituida con otro polímero, por ej., almidón, están abarcadas en la presente invención. Similarmente, las realizaciones en las cuales el manitol es sustituido con otro agente formador de matriz, por ejemplo, lactosa, están abarcadas en la presente invención. Los agentes saborizantes (por ej., menta) y los agentes edulcorantes (por ej., aspartamo) son también sustituibles dentro de la clase. Según lo descrito anteriormente, pueden sustituirse los sistemas de tamponación.

Por añadidura, los porcentajes de las composiciones sobre una base húmeda (es decir, liofilizadas previamente) (bajo el encabezamiento "% p/p") descritos en los Ejemplos 1 y 2 son ejemplares, pero no limitativos. Por ejemplo, el rango aplicable de composiciones sobre base húmeda de polímero (por ej., gelatina) es de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% p/p, y el del agente formador de matriz es de aproximadamente 2 a aproximadamente 4% p/p. Las

54

concentraciones de agentes saborizantes y de agentes edulcorantes puede variar según lo requerido. Según lo descrito anteriormente, las concentraciones de los componentes de los sistemas de tamponación pueden variar hasta cierto grado, manteniendo al mismo tiempo el pH deseado.

Pueden incorporarse dosis más elevadas de Compuesto A en las formulaciones de la presente invención. Las dosis de carga de hasta 150 mg están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, las dosis de carga de 80 y de 120 mg de Compuesto A, o de una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable, están dentro del alcance de la presente invención.

Proceso de Liofilización

En esencia, la liofilización (es decir, secado por congelación) consiste en por lo menos dos pasos: en primer lugar, congelar una solución o suspensión (casi invariablemente acuosa) del material para ser liofilizado; y en segundo lugar, elevar la temperatura del material congelado con una aplicación concomitante de vacío de modo que el disolvente congelado (casi invariablemente hielo) se sublime sin fusión. El término "liofilizado" como se utiliza en esta invención se entenderá que se refiere a una formulación que es el producto de por lo menos estos dos pasos de procesamiento. Los efectos de la temperatura de liofilización sobre el aspecto de la formulación y los tiempos de procesamiento son descritos en la Patente de los Estados Unidos No. 5.044.091, la cual se incorpora a la presente invención en la parte relevante.

La secuencia de producción típicamente comienza con la preparación en masa de una solución o suspensión farmacológica acuosa y posterior dosificación precisa en blísteres (ampollas) previamente formados. Es el blíster el cual le da forma en realidad a la tableta y es, por lo tanto, un componente integral del envasado total del producto. La segunda fase de fabricación típicamente involucra el hacer pasar los blísteres rellenos a través de un proceso de congelación



criogénica especialmente diseñado para controlar el tamaño final de los cristales de hielo. Esto ayuda a asegurar que la tableta posea una matriz porosa para facilitar la función de desintegración rápida. Estas unidades congeladas son luego transferidas a liofilizadores a gran escala para el proceso de sublimación, por lo cual la mayoría de la humedad remanente es eliminada de las tabletas. La fase final de producción involucra sellar los blísteres abiertos por medio de un proceso de sellado térmico para asegurar la estabilidad y para proteger el producto de condiciones ambientales variables. Los procedimientos para preparar las formulaciones en este aspecto de la presente invención se describen en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6.509.040 y 6.709.669, ambas se incorporan a la presente invención a modo de referencia.

Un ejemplo de una tecnología de liofilización disponible en el mercado aplicable a tales formas de dosificación es conocido por su denominación comercial Zydis®, y está disponible de Catalent, anteriormente Cardinal Health, de Somerset, Nueva Jersey. Véase, H. Sager, "Drug-delivery Products and the Zydis Fast-dissolving Dosage Form," J. Pharm. Pharmacol. 50:375-382 (1998). Como un ejemplo de ese tipo de producto, una formulación liofilizada de olanzapina es comercializada por Eli Lilly como Zyprexa® Zydis® tabletas de desintegración oral. Los ingredientes inactivos incluyen gelatina, manitol, aspartamo, metilparabeno sódico y propilparabeno sódico. Claritin® Reditabs®, comercializadas por Schering-Plough Corp., proporciona otro ejemplo de formulaciones basadas en Zydis, las cuales son las siguientes:

61

Tabla 3.

Ingrediente	Cant (mg)	% p**	Cant (mg)	% p**
Loratadina	5	23,2	10	37,6
Gelatina NF	8,985	41,7	8,985	33,8
Manitol USP	7,188	33,3	7,188	27,1
Sabor Menta 51296 TP0551	0,150	0,7	0,150	0,6
Acido Cítrico Anhidro USP	0,250	1,2	0,250	0,9
Agua Purificada	(---)*	(---)*	(---)*	(---)*
Tableta Seca Teórica	21,573	100%	26,573	100%

*Sublimación durante la liofilización.

**Base seca

Síndrome Coronario Agudo

La presente invención abarca además métodos para el tratamiento de un paciente en riesgo de padecer el Síndrome Coronario Agudo administrando una cantidad eficaz de una formulación de desintegración rápida de un antagonista del receptor de trombina según lo descrito anteriormente. Como se utiliza en esta invención, el término “cantidad eficaz” se entenderá que describe una cantidad de un antagonista del receptor de trombina eficaz para prevenir daño adicional al sistema cardiovascular después de un evento cardíaco agudo.

En el tratamiento de ACS, los regímenes de dosificación de antagonista del receptor de la trombina comprenderán la administración en una sola vez de una dosis de carga seguida por la administración regular de dosis de mantenimiento. La concentración de TRA de la dosis de carga será suficiente para lograr muy rápidamente altos niveles de inhibición de la agregación plaquetaria. Luego de la administración de la dosis de carga, se apunta hacia niveles de inhibición de la

62

agregación plaquetaria de por lo menos 80-90% dentro de no más de 1-2 horas. Las concentraciones de TRA en la formulación de la dosis de carga serán de 20-120 mg. La concentración de TRA de la dosis de mantenimiento será suficiente para mantener los niveles deseados de inhibición de agregación plaquetaria. Las concentraciones de TRA en la formulación de las dosis de mantenimiento será de 1-10 mg. Se planea un régimen de dosificación de la sal bisulfato de Compuesto A que comprende una dosis de carga de 40 mg seguido por dosis de mantenimiento de 2,5 mg diarias para la evaluación en ensayos clínicos de fase iii. Las formas de dosificación sólidas de rápida desintegración de la presente invención están destinadas a la administración como dosis de carga dentro de estos regímenes de dosificación. Tales formulaciones de dosis de carga liofilizadas pueden ser capaces de lograr una inhibición de la agregación plaquetaria de por lo menos aproximadamente 80% dentro de los 30 minutos de administración. También pueden permitir que esencialmente la totalidad del antagonista del receptor de la trombina se disuelva dentro de aproximadamente 15 minutos.

Las formulaciones de TRA liofilizadas de la presente invención también serán útiles para tratar a las víctimas de un accidente cerebro-vascular agudo y pacientes quienes sufren una intervención coronaria percutánea ("PCI", según sus siglas en inglés).

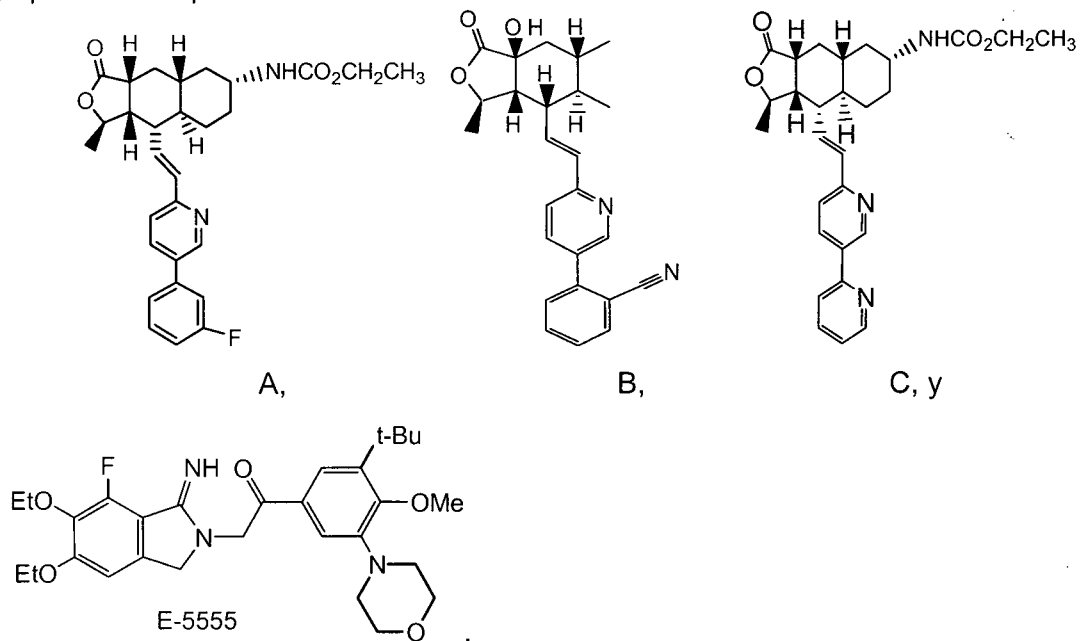
Si bien la presente invención ha sido descrita en conjunto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas serán evidentes para los expertos en la técnica. Todas esas alternativas, modificaciones, y variaciones tienen el propósito de caer dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

13

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una forma de dosificación sólida de rápida desintegración liofilizada que comprende una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de trombina.
2. La forma sólida de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 1 donde el antagonista del receptor de la trombina se selecciona del grupo formado por:



o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

3. La forma de dosificación sólida de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 2, la cual comprende además por lo menos un polímero y por lo menos un agente formador de matriz.
4. La forma de dosificación sólida de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el polímero se selecciona del grupo formado por gelatina, alginatos, y almidones modificados.

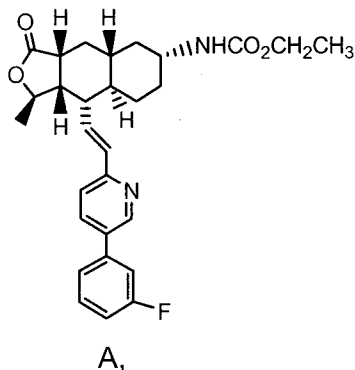
5. La forma de dosificación de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el agente formador de matriz se selecciona del grupo formado por manitol, sorbitol, y dextrinas.

6. La forma de dosificación de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende además un sistema de tamponación.

7. La forma de dosificación de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual dicho sistema de tamponación se selecciona del grupo formado por sistemas de tamponación de acetato, fosfato, y citrato.

8. La forma de dosificación sólida de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 1 en la cual se logra una inhibición plaquetaria promedio de por lo menos aproximadamente 80% dentro de los 30 minutos de administración.

9. Una forma de dosificación sólida de rápida desintegración liofilizada que comprende aproximadamente 20 a aproximadamente 120 mg de Compuesto A



o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

10. La forma de dosificación sólida de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende aproximadamente 40 mg del Compuesto A o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

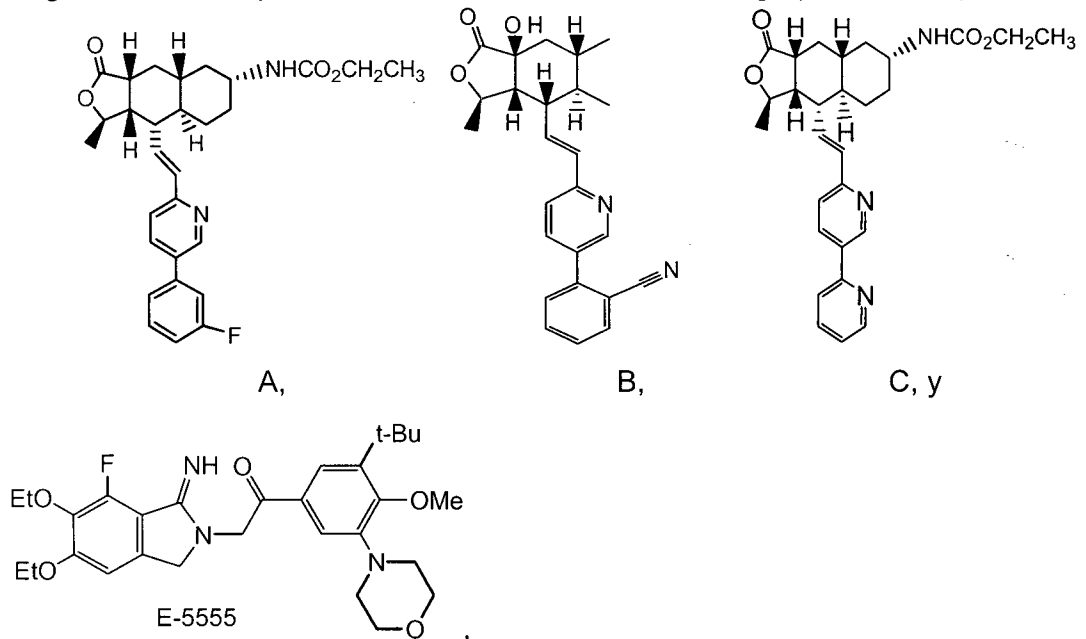
11. La forma de dosificación sólida de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 9, en la cual el Compuesto A está en la forma de una sal bisulfato.

12. Una forma de dosificación sólida de rápida desintegración liofilizada que comprende aproximadamente 40 mg de Compuesto A o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico, un polímero, y un agente formador de matriz.

13. La forma de dosificación sólida de desintegración rápida de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende además un sistema tampón.

14. Un método para tratar a un paciente que está en riesgo de contraer el síndrome coronario agudo que comprende administrar a dicho paciente una única dosis de carga liofilizada que comprende una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de trombina y luego una serie de dosis de mantenimiento que comprende dicho antagonista del receptor de la trombina.

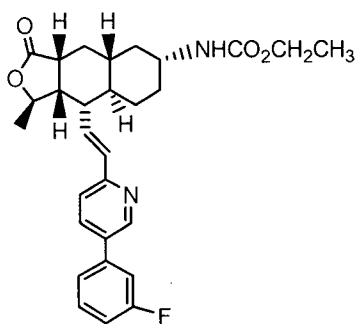
15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicho antagonista del receptor de la trombina se selecciona del grupo formado por:



o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicho antagonista del receptor de la trombina es

66



o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicha dosis de carga liofilizada comprende entre aproximadamente 20 y aproximadamente 120 mg de dicho antagonista del receptor de la trombina.

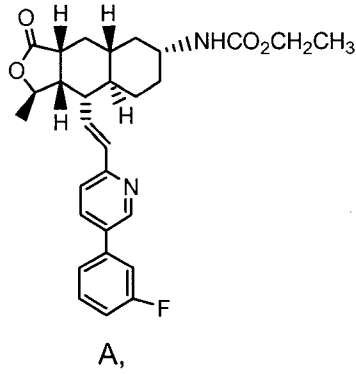
18. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicha dosis de carga liofilizada comprende aproximadamente 40 mg de dicho antagonista del receptor de la trombina.

19. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicho antagonista del receptor de la trombina está en la forma de una sal bisulfato.

p. de: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

Se describe una forma de dosificación sólida de rápida desintegración liofilizada, una realización de la cual comprende un antagonista del receptor de trombina tal como,



o su sal o hidrato aceptable para uso farmacéutico, un polímero tal como gelatina, y un agente formador de matriz tal como manitol. Los sistemas para tamponación eficaz de la suspensión liofilizada previamente se enseñan, junto con los métodos para tratar pacientes en riesgo de contraer el síndrome coronario agudo administrando ese tipo de forma de dosificación sólida de desintegración rápida.

PATENT COOPERATION TREATY

69

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/020569

International filing date (day/month/year)
24.09.2007

Priority date (day/month/year)
26.09.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/00 A61K9/19 A61K31/4402 A61K31/5377 A61P7/02

Applicant
SCHERING CORPORATION

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

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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer:

Villa Riva, A
Telephone No. +49 89 2399-8404



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/020569

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/020569

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 14-19

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-19 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/020569

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-19</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-19</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item III

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

Claims 14-19 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

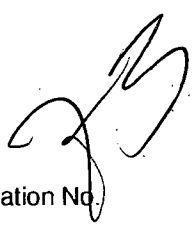
- D1: GB 2 295 318 A , disclosing rapidly disintegrating lyophilized oral solid ondansetron formulations
- D2: US 5 384 124 A , disclosing rapidly disintegrating solid dosage forms made by lyophilization
- D3: US 2005/084530 A1, disclosing freeze-dried antimigraine oral compositions with rapid disintegration;
- D4: Chackalamannil, S., Journal of Medicinal Chemistry Vol. 49, No. 18, pp. 5389-5403, (2006), a review on thrombin receptor antagonists;
- D5: Seager H., J.Pharm.Pharmacol. Vol. 50, pp.375-382 (1998), disclosing the Zydys® technology for the obtention of fast-dissolving dosage forms.

Unless otherwise indicated, reference is made to the relevant passages emphasized in the International Search Report.

The subject-matter of present claims 1-19 is not disclosed in the cited documents. Hence it is considered novel under Art. 33(1) and (2) PCT.

D1-D3, D5 disclose oral formulations obtained by lyophilization, in form of particles poured into molds, lyophilized gel or tablets. The technology is applied to a vast variety of active agents (see e.g. lists in D3, paragraph [0035], D2, bottom of col. 5, D5, p. 377, top of the

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

International application No. 

PCT/US2007/020569

left column, and Section "Drug requirements") with the most different chemical structures. The excipients are the same as in the present application (gelatin, starch or dextran, alginates, mannitol). The thrombin receptor antagonists are also emergency room drugs which should be administrable to an unconscious or semiconscious patient. Hence, it would be obvious for the skilled person wishing to prepare a fast dissolving preparation to at least try the known technologies and excipients on the thrombin receptor antagonists of the present application. The presence of an inventive step is not acknowledged to present claims 1-13.

As far as the therapeutic use of the compositions thus obtained is concerned, the present claims 14-19 are not inventive over D5 which illustrates the therapeutic use of the same and/or very similar structures in the context of acute coronary syndrome.

Claims 14-19 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to methods of medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2007/075964 A	05.07.07	20.12.06	22.12.05

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2008 (03.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/039406 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)

(US). CHAWDRY, Suliman [US/US]; 900 Irving Street,
South Plainfield, NJ 07080 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/020569

(22) International Filing Date:

24 September 2007 (24.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/847,306 26 September 2006 (26.09.2006) US

(74) Agent: REINHARDT, Gerard, E.; 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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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.

(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): MONTEITH, David [GB/US]; 14 Pleasant View Manor Road, Pittstown, NJ 08867 (US). VELTRI, Enrico, P. [US/US]; 6 Toftrees Court, Princeton, NJ 08540 (US). DUGGIRALA, Srinivas [US/US]; 4 Esposito Lane, Raritan, NJ 08869 (US). FALVO, Michael, Angelo [US/US]; 9 Hardin Court, Chester, NJ 07930 (US). ERBEY II, John, R. [US/US]; 23 William Barnes Road, Flemington, NJ 08822 (US). FENG, Kung-i [US/US]; 83 Landau Road, Basking Ridge, NJ 07920 (US). PAVLOVSKY, Anastasia [US/US]; 14 Pigeon Hill Road, Morris Plains, NJ 07950

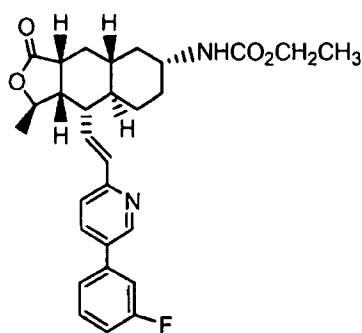
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
3 July 2008

(54) Title: RAPIDLY DISINTEGRATING LYOPHILIZED ORAL FORMULATIONS OF A THROMBIN RECEPTOR ANTAGONIST



(A)

(57) Abstract: Disclosed is a lyophilized rapidly disintegrating solid dosage form, one embodiment of which comprises a thrombin receptor antagonist such as, formula (A), or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof, a polymer such as gelatin, and a matrix forming agent such as mannitol. Systems for effectively buffering the pre-lyophilized suspension are taught, along with methods of treating patients at risk for acute coronary syndrome by administering such a rapidly disintegrating solid dosage form.

WO 2008/039406 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/020569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/19 A61K31/4402 A61K31/5377 A61P7/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/075964 A (SCHERING CORP [US]; VELTRI ENRICO P [US]; STRONY JOHN T [US]; BERMAN G) 5 July 2007 (2007-07-05) abstract formulae page 7,16 page 20, line 23 page 21, lines 17-19	1-19
Y	GB 2 295 318 A (GLAXO WELLCOME INC [CA]) 29 May 1996 (1996-05-29) abstract page 4, lines 1-9 page 2, lines 29-31 page 4, lines 1-9 examples	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

22 April 2008

Date of mailing of the international search report

21/05/2008

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

Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/020569

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 384 124 A (COURTEILLE FREDERIC [FR] ET AL) 24 January 1995 (1995-01-24) examples column 1, lines 52-61 column 3, lines 18-39 column 5, lines 36-45 -----	1-13
Y	US 2005/084530 A1 (RAO PAVULURI V [IN] ET AL) 21 April 2005 (2005-04-21) abstract paragraphs [0011], [0012], [0016] paragraphs [0034], [0035], [0038] examples -----	1-13
Y	SEAGER H: "DRUG-DELIVERY PRODUCTS AND THE ZYDIS FAST-DISSOLVING DOSAGE FORM" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, LONDON, GB, vol. 50, no. 4, 1998, pages 375-382, XP001037891 ISSN: 0022-3573 cited in the application the whole document -----	1-13
A	CHACKALAMANNIL, SAMUEL (CORRESPONDENCE): "Thrombin receptor (protease activated receptor-1) antagonists as potent antithrombotic agents with strong antiplatelet effects." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY VOL. 49, NO. 18, PP. 5389-5403. REFS: 203 ISSN: 0022-2623 CODEN: JMCMAR, 7 September 2006 (2006-09-07), XP002477557 the whole document -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/020569

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 14-19 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.

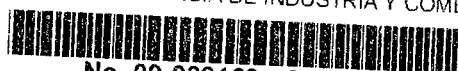
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/020569

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007075964	A	05-07-2007	NONE
GB 2295318	A	29-05-1996	AT 193444 T 15-06-2000
		AU 704160 B2 15-04-1999	
		AU 4173996 A 17-06-1996	
		BE 1010250 A3 07-04-1998	
		BR 9509808 A 21-10-1997	
		CN 1171741 A 28-01-1998	
		CY 2166 A 23-08-2002	
		CZ 9701549 A3 15-10-1997	
		DE 69517332 D1 06-07-2000	
		DE 69517332 T2 30-11-2000	
		DK 793495 T3 09-10-2000	
		WO 9615785 A1 30-05-1996	
		EP 0793495 A1 10-09-1997	
		ES 2147309 T3 01-09-2000	
		FI 972167 A 21-05-1997	
		FR 2727016 A1 24-05-1996	
		GR 3033937 T3 30-11-2000	
		HK 1009591 A1 20-04-2000	
		HU 77886 A2 28-09-1998	
		IL 116084 A 31-01-2000	
		IT RM950762 A1 22-05-1996	
		JP 3001264 B2 24-01-2000	
		JP 10508864 T 02-09-1998	
		NO 972325 A 22-05-1997	
		NZ 296982 A 26-06-1998	
		PL 320295 A1 15-09-1997	
		PT 793495 T 31-10-2000	
		RU 2159614 C2 27-11-2000	
		TW 398976 B 21-07-2000	
		ZA 9509821 A 31-07-1996	
US 5384124	A	24-01-1995	NONE
US 2005084530	A1	21-04-2005	NONE



No. 09-033169- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 17:10:20 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[☒]MODELO DE UTILIDAD [☐]

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

COMPLETA [☐]INCOMPLETA [☐]DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

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

COMPLETA [☐]INCOMPLETA [☐]ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

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

COMPLETA [☐]INCOMPLETA [☐]

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

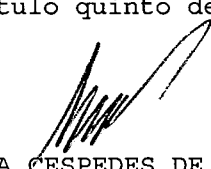
REFERENCIA	Radicación No.	9 33169
	Solicitud internacional	PCT/US2007/020569
	Fecha inicio fase nacional	26/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5131

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 Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 MAYO 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

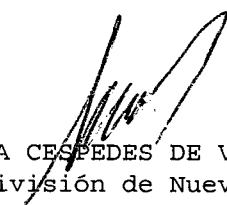
REFERENCIA	Radicación No.	9 33169
	Solicitud internacional	PCT/US2007/020569
	Fecha inicio fase nacional	26/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

-5132

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08 MAYO 2009
adpall