

38

Organización y
Digitalización CSA Ltda



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-62883
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN
ANTAGONISTA DE NEUROKININA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 17 de Junio de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 09-062883- -00000-0000

Fecha: 2009-06-17 17:25:16

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTE IYII

Eve: 378 FASE NACIONAL

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 165

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000089

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/011293

Fecha Diciembre 20, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/077591

Fecha Julio 3, 2008

6

Título (54) FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN
ANTAGONISTA DE NEUROKININA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/14, A61K 9/16, A61K 31/55, A61K 31/165

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Diciembre 22, 2006

(31) Número de
Solicitud

06126964.3



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. 07-026.397



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



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.G. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/EP2007/011293

ANKE DIEDERICH
St. Alban-Vorstadt 98,
CH-4052 Basel
Basilea, Suiza
Nacionalidad: Alemana

CARSTEN TIMPE,
Haydnweg 21,
79395 Neuenburg,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

ANGELIKA RIES
Blauenweg 10,
CH-4224 Nenzlingen,
Suiza
Nacionalidad: Alemana

ISABEL OTTINGER
Maria-Fohrenbach-Strasse 7,
79111 Freiburg,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

IRENE MUELLER
Vogesenring 11,
D-79219 Staufen,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

MICHAEL HERBIG
Gundeldingerstrasse 492,
4053 Basilea, Suiza
Nacionalidad: Alemana

HELMUT SCHUETZ
Lenbachstr. 4,
79618 Rheinfelden,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

JAY PARTHIBAN LAKSHMAN
169 Candlewick Lane,
Bridgewater, New Jersey 08807
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

OSKAR KALB
Belchenstrasse 9,
79539 Lorrach,
Alemania
Nacionalidad: Alemana

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-062883-00000-0000

Fecha: 2009-06-17 17:25:16

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,584
FECHA : JUNIO 16 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800155	16/06/2009	6,975,000.00

***** 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. _____

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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

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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYE
Licencia 376 - 1993 Minjus

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjus

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

672
8
Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City, Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

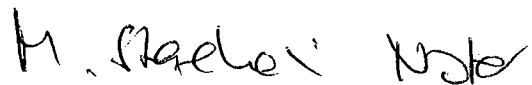
Attestation

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

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

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

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



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

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

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 30. Aug. 2006

5. in Basel (Bâle)

6. on

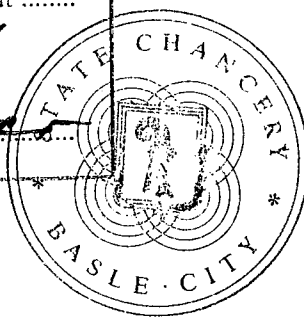
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



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

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

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

50600-WO-PCT

in relation to this international application,

Novartis AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

an assignment from:

Anke DIEDERICH, St. Alban-Vorstadt 98, 4052 Basel, Switzerland, citizen of Germany

Carsten TIMPE, Haydnweg 21, 79395 Neuenburg, Germany, citizen of Germany

Angelika RIES, Blauenweg 10, 4224 Nenzlingen, Switzerland, citizen of Germany

Isabel OTTINGER, Maria-Föhrenbach-Strasse 7, 79111 Freiburg, Germany, citizen of Germany

Irene MUELLER, Vogesenring 11, D-79219 Staufen, Germany, citizen of Germany

Michael HERBIG, Gundeldingerstrasse 492, 4053 Basel, Switzerland, citizen of Germany

Helmut SCHUETZ, Lenbachstr. 4, 79618 Rheinfelden, Germany, citizen of Germany

Jay Parthiban LAKSHMAN, 169 Candlewick Lane, Bridgewater, New Jersey 08807, USA, citizen of United States Of America

Oskar KALB, Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, Germany, citizen of Germany

to Novartis AG,

Anke DIEDERICH dated 19 December 2007 (19.12.2007)

Carsten TIMPE dated 07 December 2007 (07.12.2007)

Angelika RIES dated 12 December 2007 (12.12.2007)

Isabel OTTINGER dated 07 December 2007 (07.12.2007)

Irene MUELLER dated 11 December 2007 (11.12.2007)

Michael HERBIG dated 10 December 2007 (10.12.2007)

Helmut SCHUETZ dated 11 December 2007 (11.12.2007)

Jay Parthiban LAKSHMAN dated 07 December 2007 (07.12.2007)

Oskar KALB dated 08 December 2007 (08.12.2007)

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

09089 12

Caso de Patente: 50600

CESIÓN

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

(1) Anke DIEDERICH, (2) Carsten TIMPE, (3) Angelika RIES, (4) Isabel OTTINGER, (5) Irene MUELLER, (6) Michael HERBIG, (7) Helmut SCHUETZ, (8) Jay Parthiban LAKSHMAN y (9) Oskar KALB.

Residentes respectivamente en

- (1) St, Alban-Vorstadt 98, 4052 Basilea, Suiza
- (2) Haydnweg 21, 79395 Neuenburg, Alemania
- (3) Blauenweg 10, 4224 Nenzlingen, Suiza
- (4) Maria-Fohrenbach-Strasse 7, 79111 Freiburg, Alemania
- (5) Vogesenring 11, D-79219 Staufen, Alemania+
- (6) Gundeldingerstrasse 492, 4053 Basilea, Suiza
- (7) Lenbachstr. 4 79618 Rhinfelden, Alemania
- (8) 169 Candlewick Lane, Bridgewater, New Jersey 08807, USA y
- (9) Belchenstrasse 9, 79539 Lorrach, Alemania,

Por medio del presente vendemos y transferimos a **NOVARTIS AG**, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo (Novartis AG y de aquí en adelante denominado como el cesionario), en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

"DISPERSION SOLIDA DE UN ANTAGONISTA DE NEUROQUININA"

Presentada* en el RO/EP el 20 de diciembre de 2007, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP2007/011293, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el **22 de diciembre de 2006** y de acuerdo con las solicitud número **06126964.3**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del


MAURICE URRUTIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1946

CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales; proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

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

Ejecutado el día 19 de diciembre de 2007

(Firma) Anke DIEDERICH

Ejecutado el día 7 de diciembre de 2007

(Firma) Carsten TIMPLE

Ejecutado el día 12 de diciembre de 2007

(Firma) Angelika RIES

Ejecutado el día 7 de diciembre de 2007


MAURICE URZ
TRADUCTOR E INTERPRETE GENERAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1790 - 1800

(Firma) Isabel OTTINGER

Ejecutado el día 11 de diciembre de 2007

(Firma) Irene MUELLER

Ejecutado el día 10 de diciembre de 2007

(Firma) Michael HERBIG

Ejecutado el día 11 de diciembre de 2007

(Firma) Helmut SCHUETZ

Ejecutado el día 8 de diciembre de 2007

(Firma) Oskar KALB

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada
"DISPERSION SOLIDA DE UN ANTAGONISTA DE NEUROQUININA "

firmada por (1) Anke DIEDERICH, (2) Carsten TIMPE, (3) Angelika RIES, (4) Isabel OTTINGER, (5) Irene MUELLER, (6) Michael HERBIG, (7) Helmut SCHUETZ, (8) Jay Parthiban LAKSHMAN y (9) Oskar KALB; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por **NOVARTIS AG**.

NOVARTIS AG

Por:	(Firma ilegible)	(Firma ilegible)
Nombre:	June Violet Mentel	Reto Halbeisen
Cargo:	Profesional Administrativo	Administrativo Experto
Fecha:		

CESIÓN

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

(1) Anke DIEDERICH, (2) Carsten TIMPE, (3) Angelika RIES, (4) Isabel OTTINGER, (5) Irene MUELLER, (6) Michael HERBIG, (7) Helmut SCHUETZ, (8) Jay Parthiban LAKSHMAN y (9) Oskar KALB.

Residentes respectivamente en

- (10) St, Alban-Vorstadt 98, 4052 Basilea, Suiza
- (11) Haydnweg 21, 79395 Neuenburg, Alemania
- (12) Blauenweg 10, 4224 Nenzlingen, Suiza

Maurice J. R.
MAURICE J. R.
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
 RES. MINJUSTICIA 1790 - 1988

- (13) Maria-Fohlenbach-Strasse 7, 79111 Freiburg, Alemania
- (14) Vogesenring 11, D-79219 Staufen, Alemania+
- (15) Gundeldingerstrasse 492, 4053 Basilea, Suiza
- (16) Lenbachstr. 4 79618 Rhinfelden, Alemania
- (17) 169 Candlewick Lane, Bridgewater, New Jersey 08807, USA y
- (18) Belchenstrasse 9, 79539 Lorrach, Alemania,

Por medio del presente vendemos y transferimos a **NOVARTIS AG**, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo (Novartis AG y de aquí en adelante denominado como el cesionario), en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

DISPERSION SOLIDA DE UN ANTAGONISTA DE NEUROQUININA

Presentada* en el RO/ EP el _____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional _____, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Patentes Europeas el **22 de diciembre de 2006** y de acuerdo con las solicitud número **06126964.3**, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los reotorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Maurice J. J.
MAURICE JR.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFFICIAL
INGLES • ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICA. 1190 - 1969

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

Ejecutado el día 7 de diciembre de 2007

(Firma) Jay Parthiban LAKSHMAN

STATE OF NEW JERSEY
CONDADO DE MORRIS

Suscrito y firmado antes del día 7 de diciembre de 2007

MAUREEW C. McGEE
Notario Público de New Jersey
Mi comisión expira el 23 de junio de 2010


MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES • ESPAÑOL • ESPAÑOL • INGLÉS
RES. MINJUSTICIA 1780 - 1988

ACEPTACIÓN DE LA CESIÓN

En referencia con la cesión realizada a NOVARTIS AG de una invención titulada "SOLUCION " firmada por (1) Anke DIEDERICH, (2) Carsten TIMPE, (3) Angelika RIES, (4) Isabel OTTINGER, (5) Irene MUELLER, (6) Michael HERBIG, (7) Helmut SCHUETZ, (8) Jay Parthiban LAKSHMAN y (9) Oskar KALB; certificamos que dicha cesión ha sido aceptada por **NOVARTIS AG**.

NOVARTIS AG

Por:	(Firma ilegible)	(Firma ilegible)
Nombre:	June Violet Mentel	Reto Halbeisen
Cargo:	Profesional Administrativo	Administrativo Experto
Fecha:		

TESTIFICACION

Yo, el suscrito, Dr. Matthias Staehelin, notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente que las firmas de la Sra. Anke DIEDERICH, ciudadano Alemán, residente en Basilea, Suiza; el Dr. Carsten TIMPE, ciudadano Alemán, residente en Neuenburg, Alemania, la Sra. Angelika RIES, ciudadano Alemán, residente en Nenzlingen, Suiza, la Sra. Isabel OTTINGER, ciudadana Alemán, residente en Freiburg, Alemania; la Sra. Irene MUELLER, ciudadana Alemán, residente en Staufien, Alemania; el Sr. Michael HERBIG, ciudadano Alemán, residente en Basilea, Suiza; El Sr. Helmut SCHUTZ, ciudadano Alemán, residente en Rheinfelden, Alemania; y el Sr. Oskar KALB, ciudadano Alemán, residente en Lorrach, Alemania

Además, certifico que lo anterior son las firmas autenticas de firmas de la Sra. **June Violet Mentel**, ciudadana de Grenchen/SO, Suiza, residente en Arlesheim/BL, Suiza y el Sr. **Reto Halbeisen**, ciudadano de Wahlen/BL, Suiza, residente en Laufen/BL, Suiza, ambos actuando por **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, como residentes, ambas con firmas conjunta poseedoras.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 7 días del mes de enero de 2008

(Firma) Ilegible
Dr. M. Staehelin
Notario de Basilea

Leg. Prot. Nr. 6 /2008

Maurice Urrego V.
MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
C.S. MINJUSTICIA 1790 - 1988

POR COPIA CERTIFICADA

Yo, el firmante Notario Civil, Dr. **Matthias Staehelin**, por este medio certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original.

Basilea Suiza, este 13 días del mes de mayo de 2009

Dr. M. Staehelin
Notario

Leg. Prot. 1457/2009

APOSTILLA

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

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: M. STAEHELIN
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO
CERTIFICÓ
5. EN BASILEA
6. EL 13 DE MAYO DE 2009
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 3314/6295
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: ilegible
Hanna Lauener

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

928967
Nauice Urego
CITA FIRMADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

Maurice Urrego V.
MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
LES. MINIST. 1790 - 1990

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 JUN 16 P 2:18

Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

998
62560

Case No. 50600

1

ASSIGNMENT

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

(1) Anke DIEDERICH, (2) Carsten TIMPE, (3) Angelika RIES, (4) Isabel OTTINGER, (5) Irene MUELLER, (6) Michael HERBIG, (7) Helmut SCHUETZ, (8) Jay Parthiban LAKSHMAN and (9) Oskar KALB

respectively residing at

- (1) St. Alban-Vorstadt 98, 4052 Basel, Switzerland,
- (2) Haydnweg 21, 79395 Neuenburg, Germany,
- (3) Blauenweg 10, 4224 Nenzlingen, Switzerland,
- (4) Maria-Föhrenbach-Strasse 7, 79111 Freiburg, Germany,
- (5) Vogesenring 11, D-79219 Staufen, Germany,
- (6) Gundeldingerstrasse 492, 4053 Basel, Switzerland,
- (7) Lenbachstr. 4, 79618 Rheinfelden, Germany,
- (8) 169 Candlewick Lane, Bridgewater, New Jersey 08807, USA and
- (9) Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, Germany,

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

SOLID DISPERSION OF A NEUROKININ ANTAGONIST

filed* in the RO/EP on 20 DEC. 2007, and accorded International Patent Application Number PCT/EP2007/011293, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European Procedure, patent application filed on **22 Dec 2006** and accorded Application Number **06126964.3**, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

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

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

Executed this ¹⁹07 day of December, 2007.
Anke Diederich L.S.
Name: Anke DIEDERICH

Executed this ¹07 day of December, 2007.
Carsten Timpe L.S.
Name: Carsten TIMPE

Executed this 12 day of December, 2007.
Angelika Rics L.S.
Name: Angelika RIES

Executed this 07 day of December, 2007.
Isabel Ottinger L.S.
Name: Isabel OTTINGER

Executed this 11 day of December, 2007.
Irene Mueller L.S.
Name: Irene MUELLER

Executed this 10 day of December, 2007.
Michael Herbig L.S.
Name: Michael HERBIG

Case No. 50600

3

Executed this 11 day of December, 2007.

Helmut Schuetz L.S.
Name: Helmut SCHUETZ

Executed this _____ day of _____, 20____.

Name: Jay Parthiban LAKSHMAN

Executed this 08 day of December, 2007.

Oskar Kall L.S.
Name: Oskar KALB

72

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**SOLID DISPERSION OF A NEUROKININ ANTAGONIST**" signed by (1) **Anke DIEDERICH**, (2) **Carsten TIMPE**, (3) **Angelika RIES**, (4) **Isabel OTTINGER**, (5) **Irene MUELLER**, (6) **Michael HERBIG**, (7) **Helmut SCHUETZ**, (8) **Jay Parthiban LAKSHMAN** and (9) **Oskar KALB**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :

Name :

June Violet Mentel

Function :

Administrative Professional

Date:

Reto Halbeisen

Administrative Expert

23

ASSIGNMENT

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

(1) Anke DIEDERICH, (2) Carsten TIMPE, (3) Angelika RIES, (4) Isabel OTTINGER, (5) Irene MUELLER, (6) Michael HERBIG, (7) Helmut SCHUETZ, (8) Jay Parthiban LAKSHMAN and (9) Oskar KALB

respectively residing at

- (1) St. Alban-Vorstadt 98, 4052 Basel, Switzerland,
- (2) Haydnweg 21, 79395 Neuenburg, Germany,
- (3) Blauenweg 10, 4224 Nenzlingen, Switzerland,
- (4) Maria-Föhrenbach-Strasse 7, 79111 Freiburg, Germany,
- (5) Vogesenring 11, D-79219 Staufen, Germany,
- (6) Gundeldingerstrasse 492, 4053 Basel, Switzerland,
- (7) Lenbachstr. 4, 79618 Rheinfelden, Germany,
- (8) 169 Candlewick Lane, Bridgewater, New Jersey 08807, USA and
- (9) Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach, Germany,

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

SOLID DISPERSION OF A NEUROKININ ANTAGONIST

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the **European Procedure**, patent application filed on **22 Dec 2006** and accorded Application Number **06126964.3**, (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

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

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

Executed this ____ day of ____, 20__.

____ L.S.
Name: Anke DIEDERICH

Executed this ____ day of ____, 20__.

____ L.S.
Name: Carsten TIMPE

Executed this ____ day of ____, 20__.

____ L.S.
Name: Angelika RIES

Executed this ____ day of ____, 20__.

____ L.S.
Name: Isabel OTTINGER

Executed this ____ day of ____, 20__.

____ L.S.
Name: Irene MUELLER

Executed this ____ day of ____, 20__.

____ L.S.
Name: Michael HERBIG

Case No. 50600

3

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Name: Helmut SCHUETZ

Executed this 7th day of December, 2007.

Jay P. Lakshman L.S.

Name: Jay Parthiban LAKSHMAN

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____. L.S.

Name: Oskar KALB

STATE OF NEW JERSEY
COUNTY OF MORRIS

Sworn and subscribed to before me this 7th day of December, 2007

Maureen C. McGee

MAUREEN C. MCGEE
NOTARY PUBLIC
STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires Jan. 23, 2010

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**SOLID DISPERSION OF A NEUROKININ ANTAGONIST**" signed by (1) Anke DIEDERICH, (2) Carsten TIMPE, (3) Angelika RIES, (4) Isabel OTTINGER, (5) Irene MUELLER, (6) Michael HERBIG, (7) Helmut SCHUETZ, (8) Jay Parthiban LAKSHMAN and (9) Oskar KALB; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :

Name :

June Violet Mentel

Function :

Administrative Professional

Date: _____

Reto Halbeisen

Administrative Expert

27

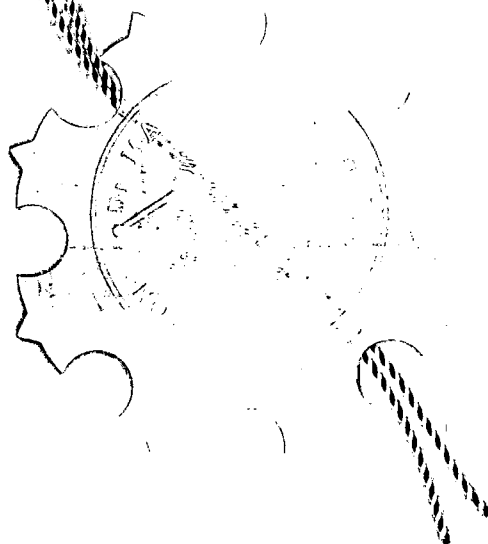
Attestation

I, the undersigned, **Dr. Matthias Staehelin**, notary public of Basel, Switzerland, certify herewith the authenticity of the signature of **Ms. Anke Diederich**, German citizen, residing in Basel, Switzerland; of **Dr. Carsten Timpe**, German citizen, residing in Neuenburg, Germany; of **Mrs. Angelika Ries**, German citizen, residing in Nenzlingen, Switzerland; of **Ms. Isabel Ottinger**, German citizen, residing in Freiburg, Germany; of **Ms. Irene Müller**, German citizen, residing in Staufen, Germany; of **Mr. Michael Herbig**, German citizen, residing in Basel, Switzerland; of **Mr. Helmut Schütz**, German citizen, residing in Rheinfelden, Germany; and of **Mr. Oskar Kalb**, German citizen, residing in Lörrach, Germany.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. June Violet Mentel**, citizen of Grenchen/SO, Switzerland, residing in Arlesheim/BL, Switzerland, and of **Mr. Reto Halbeisen**, citizen of Wahlen/BL, Switzerland, residing in Laufen/BL, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by comparison.

BASEL, Switzerland, this 7th (seventh) day of January 2008 (twothousandandeight)



M. Staehelin, Notary

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary of Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

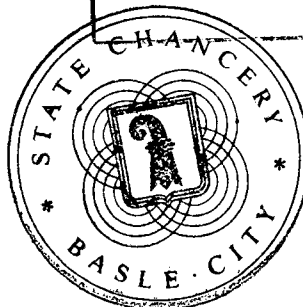
BASEL, Switzerland, this 13th (thirteenth) day of May 2009 (two thousand and nine)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 1457/2009

APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5 th , 1961)	
1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2. is signed by	<i>Dr. iur. M. Staehelin</i>
3. in his/her function as	<i>off. Notar</i>
4. and certified by the seal of the	<i>Hanna Lauener</i>
Certified	
5. in Basel (Bâle)	6. on <i>13. Mai 2009</i>
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt	
8. no. <i>3314/6295</i>	
9. Seal / stamp:	10. Signature: <i>Hanna Lauener</i>
Hanna Lauener	



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2008 (03.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/077591 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)

Lane, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **KALB, Oskar** [DE/DE]; Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach (DE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/011293

(74) Agent: **BARBIER, Denis**; Novartis Pharma AG, Patent Department, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date:

20 December 2007 (20.12.2007)

(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.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06126964.3 22 December 2006 (22.12.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DIEDERICH, Anke** [DE/CH]; St. Alban-Vorstadt 98, CH-4052 Basel (CH). **TIMPE, Carsten** [DE/DE]; Haydnweg 21, 79395 Neuenburg (DE). **RIES, Angelika** [DE/CH]; Blauenweg 10, CH-4224 Nenzlingen (CH). **OTTINGER, Isabel** [DE/DE]; Maria-Föhrenbach-Stasse 7, 79111 Freiburg (DE). **MUELLER, Irene** [DE/DE]; Vogesenring 11, 79219 Staufien (DE). **HERBIG, Michael** [DE/CH]; Gundeldingerstrasse 492, CH-4053 Basel (CH). **SCHUETZ, Helmut** [DE/DE]; Lenbachstr. 4, 79618 Rheinfelden (DE). **LAKSHMAN, Jay Parthiban** [US/US]; 169 Candlewick

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

Declaration under Rule 4.17:

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

Published:

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

(54) Title: SOLID DISPERSION OF A NEUROKININ ANTAGONIST

(57) Abstract: Solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4- (3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a carrier. Pharmaceutical compositions comprising such solid dispersion are useful to treat patients who have functional motility disorders of the viscera, especially irritable bowel syndrome or functional dyspepsia, or urinary bladder disorders, especially urinary incontinence.

WO 2008/077591 A2

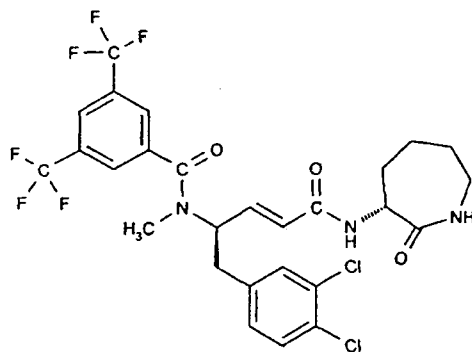
SOLID DISPERSION OF A NEUROKININ ANTAGONIST

The present invention relates to novel pharmaceutical compositions comprising a neurokinin antagonist, in particular an acylaminoalkenylene amide.

5

More specifically, the present invention relates to a solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a salt or solvate thereof as pharmaceutical ingredient and a carrier. Said pharmaceutical ingredient is also known as N-[(R,R)-(E)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-3-(2-oxoazepan-3-yl)-carbamoyl]-allyl-N-methyl-3,5-bis(trifluoromethyl)-benzamide and has the chemical structure of formula I

10



The compound of formula I, especially the semihydrate thereof, is useful in the treatment of a number of conditions associated with neurokinins (substance P, neurokinin A, neurokinin B), for example (i) functional motility disorders of the viscera including those associated with visceral hypersensitivity and/or altered motor responses (including electrolyte/water secretion), for example functional bowel disorders and functional gastrointestinal disorders, such as irritable bowel syndrome (IBS), constipation, diarrhoea, functional dyspepsia, gastro-oesophageal reflux disease, functional abdominal bloating, and functional abdominal pain, other conditions associated with visceral hypersensitivity such as post-operative visceral pain, visceral smooth muscle spasms, and irritable bladder and other functional bowel disorders (not necessarily associated with visceral hypersensitivity or abnormal motor responses) as described in international patent application WO 03/66062, or (ii) urinary bladder disorders such as urinary incontinence, which may be for example, urge incontinence, stress incontinence, mixed urge/stress incontinence, or neurogenic incontinence (unstable detrusor and detrusor hyperreflexia, decreased bladder compliance, sensory urgency, bladder-related visceral pain) as described in international patent application WO 05/39563. The invention is

15

20

25

of particular importance for the treatment of irritable bowel syndrome (IBS), especially diarrhoea- predominant IBS, and functional dyspepsia (FD). A method for the preparation of the compound of formula I is described in international patent application WO 98/07694, the contents of which are incorporated herein by reference.

5

This compound presents highly specific difficulties in relation to administration generally and the preparation of galenic compositions in particular, including in particular problems of drug bioavailability and variability in inter- and intra-patient dose response, necessitating development of a non-conventional dosage form with respect to the practically water-insoluble properties of the compound.

10

It has now been found that (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide can be formulated as a solid dispersion, giving an advantageous physical and chemical stability and superior bioavailability profile.

15

In a first aspect the present invention provides a solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a carrier.

20

The term "solid dispersion" as used herein is understood to mean a system in a solid state that comprises at least two components, wherein one component is dispersed substantially evenly throughout the other component or components. This includes solid or glassy solutions i.e. the dispersion of the components is such that the system is chemically and physically uniform or homogenous throughout or consists of one phase (as defined in thermodynamics). A "solid dispersion" may comprise a co-precipitate or co-melt of an active ingredient and a carrier medium, wherein the active ingredient is dispersed substantially evenly throughout the carrier system. The active ingredient may be present in a glassy amorphous state or in fine crystalline dispersed form. It may be present as a mixture of amorphous and crystalline forms. The term solid dispersion may also encompass systems which consist of more than one phase. That means the active ingredient may exist in multiple phases such as a pure drug phase and/or in drug rich phases and/or drug poor phase. In such multi-phase systems there also may be phases without drug existing. The term "solid dispersion" as used herein also encompasses eutectic mixtures of the active ingredient. Solid dispersions, including solid or glassy solutions are well known and well documented in the

25

30

35

- prior art, e.g. A. T. M. Serajuddin "Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems and Recent Breakthroughs" J. Pharm. Sci. 88:1058-1066 (1999); C. Leuner and J. Dressman "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50:47-60 (2000) or
- 5 Chou and Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, 1281s. (1971).

Throughout this specification and in the claims that follow, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises" or "comprising", should be understood to imply the inclusion of a stated integer or step or group of integers or steps

10 but not the exclusion of any other integer or step or group of integers or steps.

The compound of formula I includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled forms thereof wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number

15 usually found in nature. Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include isotopes of hydrogen e.g. ^2H and ^3H , carbon e.g. ^{11}C , ^{13}C and ^{14}C , chlorine e.g. ^{36}Cl , fluorine e.g. ^{18}F , iodine e.g. ^{123}I and ^{125}I , nitrogen e.g. ^{13}N and ^{15}N , oxygen e.g. ^{15}O , ^{17}O and ^{18}O , and sulfur e.g. ^{35}S .

20 Certain isotopically-labelled forms of the compound of formula I, for example those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium (^3H) and carbon-14 (^{14}C) are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection. Substitution with heavier isotopes such as deuterium (^2H) may afford certain therapeutic advantages that

25 result from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements, and hence may be preferred in some circumstances. Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

30 Isotopically-labelled forms of the compound of formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying examples using an appropriate isotopically-labelled reagent in place of the non-labelled reagent previously used.

35 In a second aspect the present invention provides a pharmaceutical composition comprising of a solid dispersion, said solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-

bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a carrier.

- 5 In a third aspect the present invention provides a method of treating a subject suffering from a disorder treatable with a neurokinin antagonist comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a solid dispersion, said solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a
10 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a carrier to a subject in need of such treatment.

- In a fourth aspect the present invention provides a method of treatment of a subject suffering from (i) gastrointestinal disorders, especially diarrhoea-predominant IBS and functional
15 dyspepsia, (ii) urinary bladder disorders, especially urge incontinence, or (iii) respiratory diseases, especially asthma. comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising a solid dispersion, said solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or
20 solvate thereof and a carrier to a subject in need of such treatment.

The solid dispersion of the present invention may be prepared by a number of methods.

- In a first method, the drug substance or active ingredient is dissolved in a solvent or a solvent
25 mixture with one or more carrier. Some or all excipients (e.g. anti-sticking agents, inert fillers, surfactants, wetting agents, pH modifiers or additives) may also be present in the solvent or solvent mixture dissolved or in a suspended or swollen state. The resulting feed solution or suspension may be dried by spray drying or by applying a spray granulation process to form a solid dispersion. The term spray drying refers to processes which involve the atomization of
30 the feed suspension or solution into small droplets and rapidly removing solvent from the mixture in a processor-chamber where there is a strong driving force for the evaporation of the solvents (i.e. hot dry gas or partial vacuum or combinations thereof). The term spray granulation refers to processes where the solvent solution or suspension is sprayed onto suitable chemically and physically inert filler, i.e. Lactose spray dried or Mannitol using
35 typically two-way or three-way nozzles.

In a second method, the feed solution or suspension is atomized and dried in the processor chamber of a spray dryer or a fluidized spray drier to form primary particles which are subsequently agglomerated in a fluid bed.

- 5 In a third method, the feed solution or suspension is dried by being atomized into a processor chamber of a fluid bed-type processor or a pan-coater which is charged with inert filler material. During drying the filler becomes agglomerated and/or coated and/or layered by the solid dispersion. A bottom spray mode or a top spray mode maybe used, preferably a bottom spray mode.

10

In a fourth method the solid dispersion is prepared by melting the drug substance and/or the carrier. Atomization and resodification of the molten dispersion is done in a suitable fluid bed processor (spray-congealing method). Alternatively a typical melt-granulation process in a heatable high-shear mixer is used.

15

In a fifth method, the feed solution or suspension is dried and/or dried and chopped down at elevated temperature and/or partial vacuum for example in a rotavapor-like processor or paddle dryer-type processors.

- 20 In a sixth method, solid dispersions are prepared by melting the drug substance and/or the carrier using a melt extruder.

In a seventh method solid dispersions are prepared by melting drug substance and/or the carrier in presence of a filler material wherein the particles are agglomerated and/or coated using a melt extruder.

25

In an eighth method solid dispersions are prepared by dissolving the drug substance using a solvent or a low melting material (for example: a polymer, plasticizer, wax, surfactant) and then mixing it into a carrier using a melt extruder.

30

In a ninth method solid dispersions are prepared by dissolving the drug substance using a solvent and drying it under reduced pressure, for example by using sealing elements before and after a vacuum port in the melt extruder.

- 35 In a tenth method solid dispersions are prepared by precipitation e.g. by rapid mixing of the feed solution or suspension with CO₂, or any other non-solvent/anti-solvent.

Suitable solvents for the solvent evaporation methods are alcohols such as ethanol, methanol, n-propanol, iso-propanol and butanol. Ketones such as acetone and methyl ethylketone and various other solvents like methylene chloride. Mixtures of these solvents may also be used.

- 5 The solvent or solvent mixture may also contain up to 40% water in order to increase the swelling of selected polymeric carrier in the feed and thus to finally optimize the dispersion grade of the product (= solid dispersion).

The solid dispersions of the invention may be further processed into tablet, or capsule form
10 or may be processed into multiparticular systems e.g. minitabets or pour-into mouth granulates or oral powders for constitution. Another possibility could be to disperse the solid dispersion in a suitable diluent in combination with other excipients (i.e. re-crystallization/precipitation inhibiting polymers, taste-masking components etc.) to give a ready-to-use suspension formulation for paediatric treatment with limited in-use stability.

15 In one embodiment of the present invention there is provided a solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a polymeric carrier as a carrier.

20 Suitable polymeric carriers include water-soluble polymers, preferably a cellulose derivative such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC) or polyvinylpyrrolidone (PVP) or copovidone (copolymer of 1-vinyl-2-pyrrolidone and vinyl acetate). Good results may be obtained using HPMC with a low apparent dynamic viscosity,
25 e.g. from about 0.01 cps to about 100 cps as measured at 20°C for a 2% by weight aqueous solution, e.g. from about 0.01 cps to about 50 cps, preferably from about 0.01 cps to about 20 cps, for example HPMC 3 cps. HPMC is well-known and described, for example, in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, Second Edition, Pharmaceutical Society of Great Britain and American Pharmaceutical Association, 1994, pages 229 to 232, the contents of
30 which are incorporated herein by reference. HPMC, including HPMC 3 cps, is available commercially under the trade mark Pharmacoat® 603 from the ShinEtsu company. PVP is available, for example, under the trade mark Povidone® (Handbook of Pharmaceutical Excipients, pages 392-399), and a PVP having an average molecular weight between about 8,000 and about 50,000 Daltons is preferred, e.g. PVP K30.

35

Suitable polymer carriers also include polymers which show a pH-dependant swelling and thus may slow down or avoid drug release from the solid dispersion in gastric environment but swell or dissolve in intestinal juice. Examples of these polymers that are applied for enteric coating of tablets include the cellulose derivatives hydroxyl-propyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), e.g. Aqoat MF or HF and hydroxypropylmethylcellulose phthalate (e.g. HPMCP-HP50 or HPMC-HP55). Suitable polymer carriers also include a copolymer formed from monomers selected from the group consisting of methacrylic acid, methacrylic acid esters, acrylic acid and acrylic acid esters, e.g. as those known and commercially available under the trade mark Eudragit® from Röhm Pharma GmbH. An especially preferred polymer is the 1:1 or 1:2 copolymer formed from monomers selected from the group consisting of methacrylic acid and methacrylic acid lower alkyl esters, such as the 1:1 or 1:2 copolymer formed from methacrylic acid and methyl methacrylate. The 1:1 copolymers are available under the trade mark Eudragit® L, the 1:2 copolymers are available under the trade mark Eudragit® S. A particularly preferred polymer is the 1:1 copolymer of methacrylic acid and the acrylic acid ethyl ester as known and commercially available under the trade mark Eudragit® L 100-55. The enteric polymers may also be used in combination with polymers that are non-resistant against gastric juice (e.g. HPMC or PVP) in order to allow to optimize locally available drug concentrations in the GIT and thus optimize the bioavailability.

20

In another embodiment the polymeric carrier comprises:

- (i) hydroxypropylcellulose (HPC) or a derivative thereof. Examples of HPC derivatives include those having low dynamic viscosity in aqueous media, e.g. water, e.g. from about 0.01 cps to about 400 cps, e.g. from about 0.01 cps to about 150 cps as measured in a 2% aqueous solution at 25°C. Preferred HPC derivatives have a low degree of substitution, and an average molecular weight e.g. between about 5000 and about 200,000 Daltons, e.g. between about 50,000 and about 150,000 Daltons. Examples of HPC available commercially include Klucel® LF, Klucel® EF and Klucel® JF from the Aqualon company; and Nisso® HPC-L available from Nippon Soda Ltd;
- (ii) a cyclodextrin, for example, a beta-cyclodextrin or an alpha-cyclodextrin. Examples of suitable beta-cyclodextrins include methyl-beta-cyclodextrin; dimethyl-beta-cyclodextrin; hydroxypropyl-beta-cyclodextrin; glycosyl-beta-cyclodextrin; maltosyl-beta-cyclodextrin; sulfo-beta-cyclodextrin; sulfo-alkylethers of beta-cyclodextrin, e.g. sulfo-

35

C[1-4]-alkyl ethers. Examples of alpha-cyclodextrins include glucosyl-alpha-cyclodextrin and maltosyl-alpha-cyclodextrin;

- 5 (iii) a polyethylene glycol (PEG). Examples include PEGs having an average molecular weight between 1000 and 9000 Daltons, e.g. between about 1800 and 7000, for example PEG 2000, PEG 4000 or PEG 6000 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, pages 355-361);
- (iv) a polymethacrylate (not just gastric-resistant); and
- 10 (v) a polyvinyl alcohol polymer and co-polymers thereof with PVP or other polymers.

In another embodiment the carrier is a non polymeric carrier comprising low molecular weight substances which can form an amorphous glass such as saccharoses e.g. mannitol,

15 sorbitol or substances like urea.

The carrier may further comprise one or more surfactants or wetting agents, for example a non-ionic, ionic, anionic or amphoteric surfactant. Examples of suitable surfactants/wetting agents include polyoxyethylene-polyoxypropylene co-polymers and block co-polymers

20 known, for example, under the trade marks Pluronic® or Poloxamer®, polyoxyethylene-sorbitan-fatty acid esters including mono- and tri-lauryl, palmityl, stearyl and oleyl esters of the type known under the trade name Tween®, polyoxyethylene fatty acid esters including polyoxyethylene stearic acid esters of the type known under the trade name Myrj®, polyoxyethylene alkyl ethers known under the trade mark Brij®, sodium alkyl sulfates and

25 sulfonates, and sodium alkyl aryl sulfonates, water soluble tocopheryl polyethylene glycol succinic acid esters (TPGS), polyglycerol fatty acid esters, alkylene polyol ethers or esters, polyethylene glycol glyceryl fatty acid esters, sterols and derivatives thereof, transesterified, polyoxyethylated caprylic-capric acid glycerides, sugar fatty acid esters, PEG sterol ethers, phospholipids, salts of fatty acids, fatty acid sulfates and sulfonates, salts of fatty acids, fatty

30 acid sulfates and sulfonates, medium or long-chain alkyl, e.g. C₆-C₁₈, ammonium salts, bile acid or salt thereof; for example cholic acid, glycolic acid or a salt, e.g. sodium cholate and polyoxyethylene mono esters of a saturated C₁₀ to C₂₂ fatty acid.

In a further embodiment, the present invention provides a pharmaceutical composition

35 comprising a solid dispersion, said solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-

bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically salt thereof, a polymeric carrier and a pH modifiers such as acids, bases or buffers which may retard or enhance the swelling of the polymeric carrier in the GIT and thus may allow to target the drug release into the desired location. In addition conventional additives such as fillers, disintegrants, anti-oxidants, binders or anti-sticking agents may be part of the solid dispersion itself. When these additives are included as part of the dispersion they may be dissolved or suspended or mixed into the feed from which the solid dispersion is formed or alternatively be used as starter material (filler) in e.g. pan-coaters or fluid bed processors.

10

Suitable pH modifiers include but are not limited to citric acid., lactic acid succinic acids and bases like sodium acetate, calcium oxide, sodium hydroxide and buffer systems.

Suitable filler (or diluent) materials include but are not limited to, water-soluble or water-insoluble compounds such as lactose, sucrose, amylose, dextrose, mannitol and inositol,

15

xylitol, microcrystalline cellulose, but preferably lactose, mannitol or microcrystalline cellulose. Microcrystalline cellulose is available commercially under the trade mark Avicel®, Pharmacel®, Emcocell®, Vivapur®, preferably Avicel®, available e.g. from FMC Corporate (Handbook of Pharmaceutical Excipients, pages 84-87). The fillers may also be used in form of rough more or less spheric particles like beads or pellets ; Cellets®, , Celsphere® which are preferred starting materials for coating and layering technology. Suitable filler and anti-sticking agents also include colloidal Silicon Dioxide like Aerosil®200 or Talc.

20

Examples of pharmaceutically acceptable disintegrants include, but are not limited to, starches; clays; celluloses; alginates; gums; cross-linked polymers, e.g. cross-linked polyvinyl pyrrolidone or crospovidone, e.g., POLYPLASDONE XL from International Specialty Products (Wayne, NJ); cross-linked sodium carboxymethylcellulose or croscarmellose sodium, e.g., AC-DI-SOL from FMC; and cross-linked calcium carboxymethylcellulose; soy polysaccharides; and guar gum.

25

The pharmaceutical compositions of the present invention may include additional excipients that are commonly employed in the preparation of dosage forms, such as disintegrants, lubricants, glidants, binders and fillers.

30

Examples of pharmaceutically acceptable lubricants and pharmaceutically acceptable glidants include, but are not limited to, colloidal silica, magnesium trisilicate, starches, talc, tribasic calcium phosphate, magnesium stearate, aluminium stearate, calcium stearate, magnesium

35

carbonate, magnesium oxide, polyethylene glycol, powdered cellulose, glyceryl behenate, stearic acid, hydrogenated castor oil, glyceryl monostearate, and sodium stearyl fumarate.

- Examples of pharmaceutically acceptable binders include, but are not limited to, starches; 5 celluloses and derivatives thereof, e.g., microcrystalline cellulose, e.g., AVICEL PH from FMC (Philadelphia, PA), hydroxypropyl cellulose hydroxyethyl cellulose and hydroxyl-propylmethyl cellulose METHOCEL from Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sucrose; dextrose; corn syrup; polysaccharides; and gelatin.
- 10 Examples of pharmaceutically acceptable fillers and pharmaceutically acceptable diluents include, but are not limited to, confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, sorbitol, sucrose and talc.
- 15 The pharmaceutical compositions of the present invention may further include additives or ingredients, such as antioxidants (e.g. ascorbyl palmitate, butyl hydroxy anisole (BHA), butyl hydroxy toluene (BHT), tocopherols, propyl gallate and fumaric acid), antimicrobial agents, enzyme inhibitors, stabilizers (e.g. malonic acid), and/or preserving agents.
- 20 The active ingredient may be present in an amount by weight of the composition of about 0.01% to about 80%; for example, in an amount by weight of about 0.01% to about 80%, 0.1% to about 70%, such as 1% to 60%, for example 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, or 60%.
- 25 In the solid dispersion according to the invention the weight ratio carrier:pharmaceutical ingredient (i.e. (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a salt or solvate thereof) is 1:0.01 to 1:0.8, preferably 1:0.2 to 1:0.8.
- 30 The carrier, preferably polymeric carrier may be present in an amount from about 0.1% to 99.99% by weight of the composition.
- When a plasticizer or surfactant is present, it may generally be present in an amount of from about 0.01% to about 50%, for example from about 1% to about 30% by weight, e.g. 5% to 20% by weight of the composition.

40

When a disintegrant is present in the pharmaceutical composition, it may be generally be present in an amount from about 1% to about 30% by weight of the composition, from about 5 % to about 10% to about 20% by weight of the composition.

- 5 When a filler is present, it may generally be present in an amount of from about 0.01 to about 99% by weight of the composition, e.g. from about 0.5 to about 70% by weight, such as about 30%, 40% or 50% to about 60% by weight of the composition.

- 10 When a lubricant is present, it may generally be present in amounts from about 0.1% to about 5% by weight of the composition; whereas, the glidant, e.g., may be present in an amount from about 0.1% to about 10% by weight of the composition.

- When additives, for example antioxidants, are present they may generally comprise about 0.05-5%, preferably 0.05-1% by weight of the composition.

- 15 When pH modifying agents is present they may generally comprise about 0.05-20% by weight of the composition.

- 20 When required, the solid dispersions of the invention are preferably compounded in unit dosage form, e.g. as a tablet, a capsule or a multi-particulate system such as granules or granulates or a powder, for administration. Where the composition is in unit dosage form, each unit dosage will suitably contain from 0.1 and 150 mg active agent, for example 0.1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg, or 100 mg, e.g. between 5 and 100 mg of the active agent. Such unit dosage forms are suitable for administration 1 to 5 times daily
- 25 depending upon the particular purpose of therapy, the phase of therapy and the like. Multiparticulate systems (i.e. minitables) have shown to further reduce the amounts of typically highly hygroscopic disintegrants needed (with respect to their larger surface area) and may therefore have the potential of higher physical stability with respect to lower water uptake properties compared to monolithic dosage forms.

- 30 The dosage form used, e.g. a tablet, minitables, beads, pellets, granules, granulates or powder may be coated, for example using an enteric coating. Suitable coatings may comprise but are not limited to cellulose acetate phthalate; hydroxypropylmethylcellulose phthalate; a polymethacrylic acid copolymer, e.g. Eudragit L or Eudragit S; or hydroxyl-propyl
- 35 methylcellulose acetate succinate, e.g. Acoat MF or HF.

Unit doses of the pharmaceutical composition of the invention are preferably compartmentalised in a suitable blister pack to avoid moisture uptake inducing crystal formation and negatively affecting the stability of the composition generally. This is particularly important when the composition contains hygroscopic substances such as certain
5 disintegrants.

The pharmaceutical compositions of the invention exhibit especially advantageous properties when administered orally; for example in terms of consistency and high level of bioavailability obtained in standard bioavailability trials. Such trials are performed in
10 animals, e.g. rats or dogs or healthy volunteers using chromatographic methods, e.g. HPLC.

The invention is illustrated in the following non-limiting examples.

EXAMPLES

In these examples "Compound A" is micronised (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide semihydrate.

A control formulation comprising the components listed in Table 1 below is prepared as a powder blend in a hard gelatine capsule.

TABLE 1

Component	Mass (mg/HK)
Compound A (active ingredient)	20.0
Lactose (filler)	49.0
Crospovidone (disintegrant)	10.0
Sodium lauryl sulfate (surfactant)	20.0
Aerosil 200 (glidant)	0.5
Magnesium stearate (lubricant)	0.5

Example 1**Spray-dried solid dispersions**

Solid dispersions 1A and 1C to 1K are manufactured in a Buechi-Minisparty apparatus. 1A, 1D, 1E, 1F and solid dispersion 1G-1K are prepared by dissolving Compound A in a 1:1 mixture of acetone and ethanol (abs). For solid dispersion C a 1:1 mixture of acetone and ethanol 94% den. (= ethanol quality with water and isopropanol) is used.

When a clear solution has formed, the other components listed in Tables 2 and 3 are added into this mixture to give a feed-suspension or -solution. Typical solid to liquid ratios in these feeds are 1:5 to 1:7. The feed is atomized into a hot nitrogen gas atmosphere of a spray dryer to remove the solvents at a product-temperature around 90°C. The solid dispersion is collected as powder from the processor.

Solid dispersion 1B is prepared on the Pilot spray dryer Niro-Mobile Minor. A 1:1 mixture of acetone and ethanol 94% den. (= ethanol quality with water and isopropanol) is used. When a clear solution has formed, HPMC is added into this mixture to give a feed-suspension. After adding of the polymer the feed is vigorously stirred for at least 1 hour. Subsequently it is passed through an IKA-mill (Pilot SN1102) for wet-milling. The resulting

43

14

feed is atomized into the hot nitrogen of the spray drier to remove the solvents at a product-temperature of approx. 90-100°C. The dry solid dispersion is collected as powder on the cyclone discharge valve.

TABLE 2

Component	1A	1B	1C	1D	1E	1F
Compound A (active ingredient)	20%	40%	60%	80%	40%	20%
HPMC-3cps (polymeric carrier)	80%	60%	40%	20%	55%	70%
Myrj 59 (surfactant)					5%	
Poloxamer 188 (surfactant)						10%

5

TABLE 3

Component	1G	1H	1J	1K
Compound A (active ingredient)	80%	40%	60%	20%
PVP K30 (polymeric carrier)	20%	60%	40%	80%

Some of those solid dispersions are blended with the excipients listed in Table 4 or 5 and then the blended mixture is compressed into tablets (T) or filled into hard gelatin capsules (H).

10

TABLE 4

Component	1L	1M	1N	1P
	Tablet	tablet	2x tablets	tablet
Solid dispersion	100 mg 1A (20%)	50 mg 1B (40%)	62.5 mg 1B (40%)	166.65 mg 1C (60%)
Lactose (filler)	210.8 mg	175.5 mg	156.25 mg	274.35mg
Sodium carboxy- methyl starch (disintegrant)	80 mg	18.75 mg	25.0 mg	50.0 mg
Colloidal silica (lubricant)	6.0 mg	3.75 mg	3.75 mg	4.0 mg
Magnesium stearate (lubricant)	3.2 mg	2.0 mg	2.5 mg	5.0 mg

The mass of Compound A contained in tablets/capsules 1L, 1M, 1N and 1P is 20 mg, 20 mg, 25 mg and 100 mg respectively.

15

TABLE 5

Component	1Q	1R	1S
	Tablet	Hard gel caps	tablet
Solid dispersion	50mg 1E (40%)	125 mg 1F (20%)	166.7 mg 1J (60%)
Lactose (filler)	175.5 mg	125 mg	275.3 mg
Sodium carboxymethyl starch (disintegrant)	18.75 mg	-	150.0 mg
Colloidal silica (lubricant)	3.75 mg	-	4.0 mg
Magnesium stearate (lubricant)	2.0 mg	-	4.0 mg

The mass of Compound A contained in tablets/capsules 1Q, 1R and 1S is 20 mg, 25 mg and 100 mg respectively.

5

The dissolution rate of some of the tablets/capsules is determined giving the results shown in TABLE 6 below. In each case the tablet/capsule is added to a solution containing 1000 mL of 0.1N HCl and 0.3% Tween® 20, 50 rpm paddle, 37°C.

10

TABLE 6

Time	Control (%)	1L (%)	1N (%)	1Q (%)	1R (%)
20 min	63.5 ± 10.8	80.2 ± 5.5	n.d.	-	91.2 ± 4.4
30 min	69.4 ± 11.9	90 ± 3.7	98.6 ± 1.5	83 ± 1	100.9 ± 1.1
60 min	74.4 ± 13.6	94 ± 0.3	101.2 ± 0.5	87 ± 0.5	101.2 ± 0.5

Where n.d. = not determined

Table 6 shows that a significant increase in the dissolution rate of the solid dispersions is observed in comparison to the control.

15

Solid dispersions and tablets are stored at 25°C and 60% relative humidity in closed and open containers and at 40°C and 75% relative humidity in closed and open containers. However in each case no change in crystal structure is observed over 3 months as measured by differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction (XRPD). This indicates that the solid dispersions remain amorphous even under accelerated conditions (i.e. 40°C/ 75% r.h. open).

20

25

Super-saturation-studies

The in-vitro dissolution of the HPMC-based solid dispersion 1B (Component 1B) and that of the enteric HPMC-P based solid dispersion 2D (Component 2D) were studied in different media and compared to the crystalline-hemihydrate or the amorphous compound A.

5

TABLE 7

		Compd A crystalline (hemihydrate)	Compd A-amorphous	Component 1B
Compound A (mg/ml) ~ 4mg/ml = 100% release				
Medium	Time	Concentration [mg/ml]	Concentration [mg/ml]	Concentration [mg/ml]
SGF	10 min	0.000	0.491	1.817
	30 min	0.000	0.000	1.675
	60 min	0.000	0.000	1.407
	180 min	0.000	0.000	0.000
FaSSIF	10 min	0.000	0.102	0.191
	30 min	0.000	0.063	0.258
	60 min	0.000	0.009	0.240
	180 min	0.000	0.000	0.048
FeSSIF	10 min	0.062	0.531	1.378
	30 min	0.054	0.575	1.279
	60 min	0.056	0.048	0.711
	180 min	0.044	0.049	0.086

SGF:= Simulated Gastric Fluid, FaSSIF/FeSSIF:= Fasted/Fed State Simulated intestinal Fluid

In-vitro dissolution of the Component 1B is significantly superior compared to the hemihydrate or the amorphous compound A which confirms the solid dispersion formulation principle for this compound. In addition it is seen that the active compound A has a strong tendency to precipitate rapidly upon dissolution. It is expected that this precipitated fraction has low/no bioavailability. Surprisingly, the solid dispersion system 1B clearly delays that precipitation and indicates a stabilizing effect on the dissolved compound.

15

TABLE 8

Component 2D		
Compound A (mg/ml) ~ 4mg/ml = 100% release		
Medium	Time	Concentration [mg/ml]
SGF	10 min	0.000
	30 min	0.000
	60 min	0.000
	180 min	0.000
Buffer pH7	10 min	0.668
	30 min	4.173
	60 min	2.706
	180 min	1.986

SGF:= Simulated Gastric Fluid

The solid dispersion system 2D (Component 2D) made with the enteric polymer HPMC-P (see table 9, example 2) does not release the active compound in gastric fluid (SGF). Due to that the rapid precipitation of compound A in the gastric environment can be avoided. The solid dispersion system 2D performance very well at a neutral pH at which 100% of the drug is dissolved within 30 minutes indicating enteric polymers a promising option to reduce or avoid gastric precipitation of compound A.

Example 2

10 Spray granulated solid dispersions manufactured in fluid bed processors

Solid dispersions 2A to 2D are prepared using the components listed in Table 9 below.

Compound A is dissolved in a 1:1 mixture of acetone and ethanol mixture to form a clear solution. Subsequently, the polymeric carrier is suspended into that mixture. Typical liquid to solid ratios are 1:5 to 1:7. An inert filler material (e.g. an Lactose) and an anti-sticking agent (e.g. Aerosil® 200) are blended and fluidised in a warm process air stream in the lab scale fluidized bed processor (Aeromatic™) and the feed is atomized via a top spray two-fluid nozzle into the processor causing the filler to get agglomerated and coated by the solid dispersion while evaporating the solvents. Typical product temperatures are 20-50°C. The solid dispersion is collected from the product container of the processor as free-flowing granules or granulates.

TABLE 9

25

Component	2A	2B	2C	2D	2E
Compound A (active ingred.)	30%	30%	27.3%	30%	30%
HPMC (polymeric carrier)	40%	40%	36.4%		
HPMC-P (HP-50) (functional carrier)				40%	40%
Lactose (filler)		27%		27%	
Mannitol SD200 (filler)	27%				27%
Celphere® SCP100 (filler)			32.7		
Aerosil® 200 (anti-sticking agent)	3.0	3%	3.6	3%	3%

Some of the solid dispersion granulates are further processed to tablets or capsules as final dosage form. This is achieved by blending the solid dispersion granulates with the excipients

listed in Table 10 and then compressing the blended mixture into tablets (T) or filling hard gelatin capsules (H).

TABLE 10

Component	2F	2G	2H	2J	2K
Solid dispersion	83.3 mg 2A (30%)	83.3 mg 2B (30%)	100 mg 2C (27.3%)	83.3 mg 2D (30%)	333.33 mg 2B (30%)
Lactose (filler)	-	-	-	-	108.167mg
Microcrystalline cellulose (filler)	187.5 mg	187.5 mg	170.8 mg	187.5 mg	-
Sodium carboxy-methyl starch (disintegrant)	-	-	-	-	35.0 mg
Crospovidone (disintegrant)	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	15.0 mg
Colloidal silica (lubricant or glidant?)	-	-	-	-	5.0 mg
Magnesium stearate (lubricant)	2.2 mg	2.2 mg	2.2 mg	2.2 mg	3.5 mg

5

The mass of Compound A contained in tablets/capsules 2F, 2G, 2H and 2J is 25 mg but in and 2K it is 100 mg.

10 The relative dissolution behaviour of some of the tablets/capsules is determined giving the results shown in TABLE 11 below. In each case the tablet/capsule is added to a solution containing 1000 mL of 0.1N HCl and 0.3% Tween® 20, 50 rpm paddle, 37°C.

TABLE 11

Time	2F (%)	2G (%)	2H (%)	2J (%)
30 min	71.0 ± 1.1	53.6 ± 1.5	70.0 ± 2.2	78.0 ± 3.6
60 min	78.3 ± 1.1	55.3 ± 1.4	77.9 ± 1.9	78.7 ± 2.3
75 min	81.4 ± 0.7	56.7 ± 1.1	83.2 ± 1.4	79.1 ± 2.2

15 Solid dispersions and tablets are stored at 25°C and 60% relative humidity in closed and open containers and at 40°C and 75% relative humidity in closed and open containers. However in each case no change in crystal structure is observed over 3 months as measured by differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction (XRPD). This indicates that the solid dispersions remain amorphous even under accelerated conditions (i.e. 20 40°C/ 75% r.h. open).

Example 3**Melt extruded solid dispersions**

Compound and A and HPMC are blended and turned into a solid dispersion by melt
5 extrusion.

Tablets containing 25 mg amorphous Compound A as a ground solid dispersion, 187.75 mg
microcrystalline cellulose, 10 mg Crospovidone® and 2.25 mg magnesium stearate are
prepared in accordance with Example 1. These are melt extruded to give solid dispersions 3A
10 and 3B. Those solid dispersions contain the components listed in Table 12 below.

TABLE 12

Component	3A	3B
Compound A	25%	50%
HPMC (carrier)	75%	50%

Solid dispersions and tablets are stored at 25°C and 60% relative humidity in closed and
15 open containers and at 40°C and 75% relative humidity in closed and open containers.
However in each case no change in crystal structure is observed over 3 months as measured
by differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction (XRPD). This
indicates that the solid dispersions remain amorphous even under accelerated conditions (i.e.
40°C/ 75% r.h. open).

20

Example 4**Bioavailability studies**

25

Material and Methods. Comparative bioavailability studies are performed according to Swiss
Animal Welfare regulations, using adult male beagle dogs (stock animals weighing between 9
and 15 kg) originating either from Marshall Farms (North Rose, USA) or from Harlan
(France). The dogs are fasted overnight before dosing and for an additional 5 to 6 hours after
30 receiving their dose. The animals receive 300 to 350 g of standard pelleted dog chow every
day. At least eight animals are used per dosage form, and whenever possible, dogs from the
same group are re-used in subsequent experiments, using a crossover or latin square study
design, in order to obtain a relative intraindividual comparison.

Dosing of capsule and tablet formulations of Compound A is performed orally by deep throat deposition, followed by a rinse with 20 mL water, to be swallowed. Blood samples are collected from a fore-leg vein (V. cephalica) into heparinized polypropylene syringes before and up to 48 hours post dose. Usually up to 12, exceptionally up to 15 blood samples are collected from each dog to obtain a precise profile of the drug levels over time. Plasma is collected after centrifugation at 2150 g, and stored frozen pending analysis. After thawing, protein precipitation and reconstitution of the samples using methanol, the samples are subjected to HPLC/tandem mass spectrometry analysis (atmospheric pressure chemical ionization interface) with a lower limit of quantification of 1.0 ng/mL.

10

The PK parameters after oral dosing of different tablet formulations and a control capsule give the following results (compare Table 13 below):

- 15 (a) Solid dispersion formulations reach high peak levels relatively early, with an average t_{max} between 1 and 1.5h, followed by a rapid decline, however, plasma levels remain close to or above the limit of quantification at 24 hours post dose, in some animals even after dosing of only 20 mg per dog.
- 20 (b) Sometimes, especially in the high dose group, a second peak was observed 24 hours after dosing of solid dispersion formulations, in most cases lower than the first peak, and in some dog individuals more pronounced than in others; the reason for this second peak is still unclear, especially since this second peak could not be reproduced in the medium dose dog group, with increased sampling points around 24 hours.
- 25 (c) Trend of non-linearity of PK was obvious, here of decreasing C_{max} /dose and AUC/dose with increasing dose: strict data comparison may only be performed within the same dose level.

Within the same dose level:

- 30 (a) Solid dispersion formulations show an about twofold higher bioavailability compared to the control capsule with micronised drug substance in a standard powder blend on one hand as well as to the melt extrusion tablet 3A with 30% drug loading on the other hand.
- 35 (b) Addition of surfactant did not show a positive effect on oral bioavailability of solid dispersion formulations in the fasted dog model.

- (c) Drug loading within a range of 20-40%, the choice of the polymeric carrier (HPMC, PVP) as well as the procedure of manufacture (spray granulation, spray drying) had no relevant influence on bioavailability of the drug substance given as solid dispersion to fasted dogs.

Solid dispersion formulations are rapidly absorbed and are excellent means to increase the bioavailability of Compound A in the fasted dog model.

TABLE 13

	Nominal dose	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	C _{max} /dose* (ng/mL)/(mg/kg)	AUC (0-48 hr) (ng/mL)*h	AUC(0-48h)/dose* (ng/mL)*h/(mg/kg)
Control	20 mg	1.5	721 ± 546	385 ± 285	2623 ± 1584	1397 ± 811
1L	20 mg	1.13	1483 ± 636	901 ± 321	5505 ± 2413	3361 ± 1261
1M	20 mg	1.38	1692 ± 859	996 ± 438	6135 ± 2663	3627 ± 1346
1Q	20 mg	1.00	1219 ± 779	723 ± 422	4871 ± 2394	2875 ± 1240
1R	50 mg	1.2	1920 ± 995	384 ± 200	11600 ± 4180	2320 ± 839
1P	100 mg	1.5	2368 ± 654	270 ± 81.2	17461 ± 10433	1996 ± 1170
1S	100 mg	1-1.5	1876 ± 789	212 ± 85.5	15553 ± 10493	1826 ± 1375
2K	100 mg	1-4	1981 ± 1110	227 ± 125	16327 ± 7303	1893 ± 876
2F	25 mg	1.09	1440 ± 544	766 ± 289	4950 ± 1950	2633 ± 1037
1N	25 mg	1.06	1620 ± 555	768 ± 263	5870 ± 2330	2782 ± 1104
3A	25 mg	1.5	836 ± 516	398 ± 246	2790 ± 1540	1329 ± 733

*data dose-normalized to 1 mg/kg, assuming dose-linearity

- By comparing the Control formulation at 20 mg dose with the solid dispersion formulations (1L, 1M, 1Q) C_{max} and AUC were significantly higher for the solid dispersion based formulations.

Example 5

Minitablets with spray granulated solid dispersion

- Some of the solid dispersion granulates are further processed to minitables as final dosage form or as an intermediate product that can be further processed (i.e. coated, capsule filling). This is achieved by blending the solid dispersion granulates with the excipients listed in Table 14 and then compressing the blended mixture into small (2mm in diameter) minitables.
- The weight of one minitablet is circa 8 mg with a dose of 0.5 mg active compound. To deliver a 25 mg dose for instance, 50 minitables can be filled into one hard gelatine capsule on a suitable capsule filling machine.

Table 14

57

Ingredient	mg/tablet
Spray-granulated solid dispersion	192.30
Lactose anhydrous	183.70
Crospovidone XL	20.00
Magnesium stearate	4.00
Total Final blend	400.00

- In the given example the amount of the disintegrant Crospovidone XL is with 5 % rather low and completely sufficient to achieve excellent dissolution properties for a 25 mg dose of active compound. Table 15 shows the release profile for this dosage form with 0% (batch 1),
- 5 5 % (batch 2) and 10 % Crospovidone (batch 3).

Table 15:

Time	batch 1	batch 2	Batch 3
0	0	0	0
5	76.4	46.6	3.3
15	91.6	94.1	21.1
30	91.7	92.6	63
45	89.8	89.8	82.3
60	84.8	85.5	90.3
75	83.2	82	91

- The excellent maintenance of the release properties for the minitabets with even lower
- 10 (compared to the normal tablets) disintegrant concentrations are beneficial for and even distribution in the gastrointestinal tract in-vivo. Additional functional coating (i.e. enteric coating) should allow for more site specific delivery of the drug.

Example 6

- 15 Dispersion of the spray granulated solid dispersion in an aqueous medium for paediatric drug delivery

- For paediatric applications liquid dosage forms (i.e. syrups, suspensions) are preferable with respect to patient compliance. In case of compound (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide application of the solid dispersion obtained through example 2 in
- 20 an aqueous medium has turned out to be feasible if dosing of the freshly prepared suspension occurs within a three hours time interval. The aqueous medium should comprise i.e. of a 6 % (w/w) HPMC or 6 % (w/w) PVP, 6% sodium carboxymethyl cellulose, HPMCAS solution to prevent early precipitation of the compound. Additionally taste masking

excipients (flavours, sweeteners) could be added to increase the acceptance by the patient. It has been found that Hydroxypropylcellulose (HPC) in the aqueous medium can accelerate re-crystallization/precipitation and should therefore be avoided.

5 **Method of preparation:**

1. Put required amount of water in a beaker of adequate size, add the appropriate amount of e.g. HPMC or PVP and stir vigorously until polymer is dissolved.
 2. Add the solid dispersion slowly into the vortex of the stirred water and continue stirring after the powder addition is finished for further 15-30 minutes.
- 10 A nearly clear, viscous solution is formed, very fine Aerosil particles from the solid dispersion may remain visible in the solution/suspension.
- If required add additional taste masking excipients (flavor) and ensure that the ready-to-use suspension will be taken within 3 hours.
- 15 Chemical and physical in-use stability of differently concentrated (from 2mg/ml to 30 mg/ml compound) suspension prepared out of the spray granulated solid dispersion formulations has turned out to be sufficient as can be seen from table 16 for a 4 hours time interval. Physical stability of the suspensions (re-crystallization/precipitation) was checked under a

20

Table 16:

Concentration [mg/ml] / Testing timepoint at room temperature [h]	Content Compound [%]	Degradation product each [%]	Degradation product sum [%]
Start*	99.8	<0.1	<0.1
30mg/ml / 2h	100.3	<0.1	<0.1
30mg/ml / 4h	99.2	<0.1	<0.1
3 mg/ml / 2h	99.3	<0.1	<0.1
3mg/ml / 4h	99.0	<0.1	<0.1
2mg /ml / 2h	99.2	<0.1	<0.1
2mg/ml / 4h	99.7	<0.1	<0.1

CLAIMS

1. A solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a carrier.
5
2. A solid dispersion according to claim 1 comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide semihydrate, and a carrier.
10
3. A solid dispersion according to any one of claims 1 to 2 wherein the carrier is a polymer, a copolymer or a mixture thereof.
4. A solid dispersion according to any one of claims 1 to 3 wherein the carrier is a water soluble cellulose derivative, an enteric cellulose derivative, polyvinylpyrrolidone or copovidone.
15
5. A solid dispersion according to any one of claims 1 to 4 wherein the carrier is selected from the group consisting of hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methyl-cellulose acetate succinate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate.
20
6. A solid dispersion according to any one of claims 1 to 5, wherein the weight ratio carrier:pharmaceutically ingredient is 1:0.01 to 1:0.8.
25
7. A solid dispersion according to any preceding claims wherein the carrier may comprises one or more anti-sticking agents, inert fillers, surfactants, wetting agents, pH modifiers or additives.
8. A pharmaceutical composition comprising a solid dispersion according to claims 1 to 7, in combination with at least one pharmaceutically acceptable excipient.
30
9. A pharmaceutical composition according to claims 8 comprising one or more pharmaceutically excipient selected from the group consisting of surfactants, disintegrants, lubricants, glidants, antiadherents or binders.
35

54

10. A pharmaceutical composition according to claim 9 wherein the lubricant is magnesium stearate.
11. A pharmaceutical composition according to claim 9 wherein the disintegrant is sodium carboxymethyl starch or crospovidone.
12. A pharmaceutical composition according to claim 9 wherein the glidant is a colloidal silica.
13. A pharmaceutical composition according to claims 8 to 12 wherein the pharmaceutical composition is a dry powder for oral administration.
14. A pharmaceutical composition according to claims 8 to 13 wherein the pharmaceutical composition is a syrup/_suspension comprising a dry powder which is reconstituted with an aqueous liquid.
15. A suspension/_syrup for oral administration according to claim 14 wherein glucose and/or fructose are in highly concentrated solution.
16. A composition according to claims 8 to 13 wherein the pharmaceutical composition is a tablet.
17. A tablet according to claim 16 wherein the tablet is a mini-tablet.
18. A tablet according to claims 16 or 17 wherein the tablet is film-coated.
19. A process for making a solid dispersion according to any one of claims 1 to 7 comprising the steps of (a) dissolving or suspending (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and the carrier in a solvent to form a solution or suspension; and (b1) spray drying the solution or suspension to give a solid dispersion in dry powder form or (b2) or spray granulating the solution or suspension on at least one inert filler excipient and at least one anti-sticking agent.

ST

20. Process according to claim 19 wherein under step (b2) the inert filler is selected from the group consisting of water-soluble or water-insoluble compounds such as lactose, sucrose, amylose, dextrose, mannitol and inositol, xylitol, microcrystalline cellulose, but preferably lactose, mannitol or microcrystalline cellulose and the anti-sticking agent
5 is selected from the group consisting of colloidal Silicon Dioxide and Talc.
21. A process for making a solid dispersion according to any one of claims 1 to 7 comprising the steps of (a) blending (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bistrifluoromethyl-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichlorobenzyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and the carrier,
10 optionally other excipient and (b) melt extruding the obtained solid dispersion.
22. A solid dispersion according to any one of claims 1 to 7 obtainable according to a process according to any one of claims 19 to 21.
- 15 23. A blister pack comprising compartmentalised doses of a pharmaceutical composition according to claims 4 to 13.
24. A method of treatment of a subject suffering from (i) gastrointestinal disorders, especially diarrhoea-predominant IBS and functional dyspepsia, (ii) urinary bladder disorders, especially urge incontinence, or (iii) respiratory diseases, especially asthma, comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition according to any one of claims 8 to 18 to a subject in need of such
20 treatment.

56

FORMULACION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN **ANTAGONISTA DE NEUROKININA**

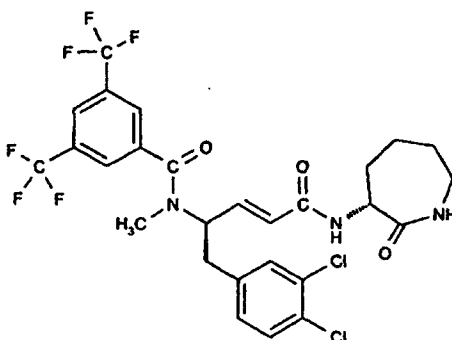
DESCRIPCION

5

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden un antagonista de neurokinina, en particular un acilaminoalquienilén amida.

Más específicamente, la presente invención se refiere a una
10 dispersión sólida que comprende N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-
amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bis(trifluorometil)-benzoil)-
amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal o solvato del
mismo como ingrediente farmacéutico y un vehículo. Dicho
ingrediente farmacéutico también es conocido como N-[(R,R)-(E)-1-
15 (3,4-diclorobencil)-3-(2-oxoazepan-3-il)-carbamoil]-alil-N-metil-3,5-
bis-(trifluorometil)-benzamida y tiene la estructura química de la
fórmula I:

20



El compuesto de la fórmula I, especialmente el semi-hidrato del
25 mismo, es útil en el tratamiento de un número de condiciones

asociadas con neurocininas (substancia P, neurocinina A, neurocinina B), por ejemplo, (i) trastornos de motilidad funcional de las vísceras incluyendo aquellos asociados con hipersensibilidad visceral y/o respuestas motoras alteradas (incluyendo secreción de electrolito/agua), por ejemplo, trastornos funcionales del intestino y trastornos gastrointestinales funcionales, tales como síndrome de intestino irritable (IBS), constipación, diarrea, dispepsia funcional, enfermedad de reflujo gastroesofageal, inflamación abdominal funcional, y dolor abdominal funcional, otras condiciones asociadas con hipersensibilidad visceral tal como dolor visceral pos-operatorio, espasmos de músculo liso visceral, y vejiga irritable y otros trastornos de intestino funcionales (no necesariamente asociados con hipersensibilidad visceral o respuestas motoras anormales) como se describe en la solicitud de patente internacional WO 03/66062, o (ii) o trastornos urinarios de vejiga tales como incontinencia urinaria, la cual puede ser, por ejemplo, incontinencia urgente, incontinencia por estrés, incontinencia urgente/estrés mezclada, o incontinencia neurogénica (detrusor inestable, hiperreflexia del detrusor, condescendencia reducida de vejiga, urgencia sensorial, dolor visceral relacionado con vejiga) como se describe en la solicitud de patente internacional WO 05/39563. La invención es de particular importancia para el tratamiento de síndrome de intestino irritable (IBS), especialmente diarrea, IBS predominante, y dispepsia funcional (FD). Un método para la preparación del compuesto de la fórmula I se describe en la solicitud de patente internacional WO

98/07694, los contenidos de la cual se incorporan aquí por referencia.

Este compuesto presenta dificultades altamente específicas con relación a la administración en general y la preparación de composiciones galénicas en particular, incluyendo particularmente
5 problemas de biodisponibilidad de fármaco y variabilidad en respuesta de dosis inter- e intra-paciente, necesitando el desarrollo de una forma de dosis no convencional con respecto a las propiedades prácticamente insolubles en agua del compuesto.

10 Ahora se ha encontrado que N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico puede ser formulado como una dispersión sólida, dando una estabilidad física y química ventajosa y perfil superior de biodisponibilidad.

15 En un primer aspecto, la presente invención proporciona una dispersión sólida que comprende N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y un vehículo.

20 El término "dispersión sólida", como se utiliza aquí, se refiere a un sistema en un estado sólido que comprende por lo menos dos componentes, en donde un componente es dispersado substancialmente de manera uniforme a través del otro u otros componentes. Esto incluye soluciones sólidas o vítreas, es decir, la
25 dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y

59

físicamente uniforme u homogéneo a través de o consiste de una fase (como se define en termodinámica). Una "dispersión sólida" puede comprender un co-precipitado o co-fusión de un ingrediente activo y un medio de vehículo, en donde el ingrediente activo está

5 dispersado substancialmente de manera uniforme a través del sistema de vehículo. El ingrediente activo puede estar presente en un estado amorfo vítreo o en una forma dispersada cristalina fina. Puede estar presente como una mezcla de formas cristalina y amorfa. El término dispersión sólida también puede abarcar sistemas

10 que consisten de más de una fase. Esto significa que el ingrediente activo puede existir en múltiples fases tales como una fase de fármaco puro y/o en fases ricas en fármaco y/o fase pobre de fármaco. En dichos sistemas de fases múltiples, también hay fases sin un fármaco existente. El término "dispersión sólida", como se

15 utiliza aquí, también abarca mezclas eutécticas del ingrediente activo. Las dispersiones sólidas, incluyendo soluciones sólidas o vítreas, son bien conocidas y están bien documentadas en la técnica anterior, por ejemplo, A. T. M. Serajuddin "Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems and

20 Recent Breakthroughs" J. Pharm. Sci. 88:1058-1066 (1999); C. Leuner and J. Dressman "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50:47-60 (2000) o Chou and Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, 1281s. (1971).

25 A través de esta especificación y en las reivindicaciones que

siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", debe entenderse que implica la inclusión de un entero establecido o paso o grupo de enteros o pasos, pero no la exclusión
5 de ningún otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

El compuesto de la fórmula I incluye todas las formas isotópicamente marcadas y farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde uno o más átomos de carbono son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica
10 o número de masa diferente d la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, por ejemplo, ^2H y ^3H , carbono por ejemplo, ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro por ejemplo, ^{36}Cl , flúor por ejemplo, ^{18}F , yodo
15 por ejemplo, ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno por ejemplo, ^{13}N y ^{15}N , oxígeno por ejemplo, ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , y azufre por ejemplo, ^{35}S .

Ciertas formas isotópicamente marcadas del compuesto de la fórmula I, por ejemplo, aquellas que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o
20 substrato en tejido. Los isótopos radioactivos, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para este propósito en vista de sus fácil incorporación y fáciles medios de detección. La substitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H), pueden ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad
25 metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o

requerimientos de dosis reducidos, y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. La substitución con isótopos emisores de positrón, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , y ^{13}N pueden ser útiles en estudios de Topografía de Emisión de Positrón (PET) para
5 examinar ocupación de receptor de substrato.

Las formas isotrópicamente marcadas del compuesto de la fórmula I generalmente pueden ser preparadas a través de técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o a través de procedimientos análogos a aquellos descritos en los
10 ejemplos anexos utilizando un reactivo isotrópicamente marcados, apropiados, en lugar del reactivo no marcado previamente utilizado.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprendiendo N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-
15 il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y un vehículo.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar a un sujeto que sufre de un trastorno tratable con
20 un antagonista de neurocinina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprendiendo N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-
25 diclorobencil)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable o

solvato del mismo o un vehículo, a un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de (i) trastornos
5 gastrointestinales, especialmente diarrea-IBS predominante y dispepsia funcional, (ii) trastornos urinarios de vejiga, especialmente incontinencia urgente, o (iii) trastornos respiratorios, especialmente asma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende una
10 dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprendiendo N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y un vehículo, a un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento.

15 La dispersión sólida de la presente invención puede ser preparada a través de un número de métodos.

En un primer método, la sustancia de fármaco o ingrediente activo se disuelve en un solvente o una mezcla de solvente con uno o más vehículos. Algunos o todos los excipientes (por ejemplo,
20 agentes de anti-adhesión, llenadores inertes, agentes tensoactivos, agentes humectantes, modificadores de pH o aditivos) también pueden estar presentes en el solvente o mezcla de solvente disuelto o en un estado suspendido o hinchado. La solución o suspensión de alimento resultante puede ser secada a través de secado por
25 aspersion o aplicando un proceso de granulación por aspersion para

formar una dispersión de sólido. El término secado por aspersión se refiere a procedimientos que involucran la atomización de la suspensión o solución de alimentación a pequeñas gotas y la rápida remoción del solvente a la mezcla en un procesador-cámara, en
5 donde existe un fuerte fuerza de impulsión para la evaporación de los solventes (es decir, gas seco caliente o vacío parcial o combinaciones de los mismos). El término granulación por aspersión se refiere a procedimientos en donde la solución o suspensión de solvente es rociada sobre un llenador química y físicamente inerte
10 adecuado, es decir, una aspersión de lactosa secada o manitol utilizando típicamente boquillas de dos direcciones o tres direcciones.

En un segundo método, la solución o suspensión de alimentación es atomizada y secada en la cámara de procesador de
15 un secador por aspersión o un secador de aspersión fluidizado para formar partículas primarias, las cuales son subsecuentemente aglomeradas en un lecho de fluido.

En un tercer método, la solución o suspensión de alimentación es secada al ser atomizada en una cámara de procesador de un
20 procesador de tipo de lecho de fluido o un revestidor de charola, el cual se cargó con un material llenador inerte. Durante el secado, el llenador se aglomera y/o reviste y/o se forma en capas a través de la dispersión sólida. Se puede utilizar un modo de aspersión inferior o un modo de aspersión superior, preferiblemente un modo de
25 aspersión inferior.

En un cuarto método, la dispersión sólida se prepara fundiendo la sustancia de fármaco y/o el vehículo. La atomización y re-solidificación de la dispersión fundida se realizó en un procesador de lecho de fluido adecuado (método de congelación por aspersión).

5 Alternativamente, se utiliza un procedimiento de granulación por fusión típico en un mezclador de alto esfuerzo cortante que se puede calentar.

En un quinto método, la solución o suspensión de alimentación se seca y/o se seca y tritura a temperatura elevada y/o vacío parcial,
10 por ejemplo, en un procesador de tipo evaporador giratorio o procesadores de tipo secador de paletas.

En un sexto método, se preparan dispersiones sólidas fundiendo la sustancia de fármaco y/o el vehículo utilizando un extrusor de fusión.

15 En un séptimo método, se preparan dispersiones sólidas fundiendo la sustancia de fármaco y/o el vehículo en presencia de un material llenador, en donde las partículas se aglomeran y/o revisten utilizando un extrusor de fusión.

En un octavo método, se preparan dispersiones sólidas
20 disolviendo la sustancia de fármaco utilizando un solvente o un material de baja fusión (por ejemplo, un polímero, plastificante, cera, agente tensoactivo) y después mezclándolo en un vehículo utilizando un extrusor de fusión.

En un noveno método, se preparan dispersiones sólidas
25 disolviendo la sustancia de fármaco utilizando un solvente y

secándolo bajo presión reducida, por ejemplo, utilizando elementos de sellado antes y después de un puerto de vacío en el extrusor de fusión.

En un décimo método, se preparan dispersiones sólidas a través de precipitación, por ejemplo, a través de mezclado rápido de la solución o suspensión de alimento con CO₂, o cualquier otro no solvente/anti-solvente.

Los solventes adecuados para los métodos de evaporación de solvente son alcoholes tales como etanol, metanol, n-propanol, isopropanol y butanol. También se pueden utilizar cetonas tales como acetona y etilcetona y varios otros solventes como cloruro de metileno. También se pueden utilizar mezclas de estos solventes. El solvente o mezcla de solvente también puede contener hasta 40% de agua con el fin de incrementar el hinchamiento del vehículo polimérico seleccionado en la alimentación y así finalmente optimizar el grado de dispersión del producto (= dispersión sólida).

Las dispersiones sólidas de la invención además pueden ser procesadas a una forma de tableta o cápsula, o pueden ser procesadas en sistema multi-particulares, por ejemplo, mini-tabletas, o granulados para la boca o polvos orales para constitución. Otra posibilidad puede ser dispersar la dispersión sólida en un diluyente adecuado en una combinación con otros excipientes (es decir, polímeros inhibidores de cristalización/precipitación, componentes enmascaradores de sabor, etc.) para dar una formulación de suspensión fácil de usar para tratamiento pediátrico con estabilidad

en uso limitada.

En una modalidad de la presente invención, se proporciona una dispersión sólida que comprende N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un vehículo polimérico como vehículo.

Los vehículos poliméricos adecuados incluyen polímeros solubles en agua, preferiblemente un derivado de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o polivinilpirrolidona (PVP) o crospovidona (copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo). Se pueden obtener buenos resultados utilizando HPMC con una baja viscosidad dinámica aparente, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 cps a aproximadamente 100 cps según medido a 20°C para una solución acuosa de 2% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0.01 cps a aproximadamente 50 cps, de preferencia de aproximadamente 0.01 cps a aproximadamente 20 cps, por ejemplo, HPMC 3 cps. La HPMC es bien conocida y se describe en, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Segunda Edición, Pharmaceutical Society of Great Britain and American Pharmaceutical Association, 1994, páginas 229 a 232, los contenidos de la cual se incorporan aquí por referencia. La HPMC, incluyendo HPMC 3 cps, está comercialmente disponible bajo la marca comercial Pharmacoat® de la compañía ShinEtsu. La PVP está disponible, por ejemplo, bajo la marca

comercial de Povidone® (Handbook of Pharmaceutical Excipients, páginas 392-399), y una PVP que tiene un peso molecular promedio de entre aproximadamente 8,000 y aproximadamente 50,000 Daltons, se prefiere, por ejemplo, PVP K30.

5 Los vehículos de polímero adecuados también incluyen polímeros que muestran un hinchamiento dependiente de pH y de esta manera pueden disminuir o evitar la liberación del fármaco de la dispersión sólida en un ambiente gástrico pero se hincha o disuelve en el jugo intestinal. Ejemplos de estos polímeros que son aplicados
10 para recubrimiento entérico de tabletas incluyen los derivados celulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), por ejemplo, Aqoat MF o HF y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC-.HP50 o HPMC-HP55). Los vehículos de polímero adecuados también incluyen un copolímero formado a partir
15 de monómeros seleccionados del grupo que consiste de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico, ácido acrílico y ésteres de ácido acrílico, por ejemplo, aquellos conocidos y comercialmente disponibles bajo la marca comercial Eudragit® de Röhm Pharma GmbH. Un polímero especialmente preferido es el copolímero de 1:1
20 ó 1:2 formado a partir de monómeros seleccionados del grupo que consiste de ácido metacrílico y ésteres alquílicos inferiores de ácido metacrílico, tales como el copolímero de 1:1 ó 1:2 formado a partir de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. Los copolímeros de 1:1 están disponibles bajo el nombre comercial de Eudragit®L, los
25 copolímeros de 1:2 están disponibles bajo la marca comercial

Eudragit® S. Un polímero particularmente preferido es el copolímero de 1:1 de ácido metacrílico y éster etílico de ácido acrílico como es conocido y está comercialmente disponible bajo el nombre comercial de Eudragit®L 100-55. Los polímeros entéricos también pueden ser
5 utilizados en combinación con polímeros que no son resistentes contra el jugo gástrico (por ejemplo, HPMC o PVP) con el fin de permitir optimizar concentraciones de fármaco localmente disponibles en el GIT y así optimizar la biodisponibilidad.

En otra modalidad, el vehículo polimérico comprende:

10 (i) hidroxipropilcelulosa (HPC) o un derivado de la misma. Ejemplos de derivados de HPC incluyen aquellos que tienen baja viscosidad dinámica en un medio acuoso, por ejemplo, agua, por ejemplo de aproximadamente 0.1 cps a aproximadamente 400 cps, por ejemplo de aproximadamente 0.01 cps a aproximadamente 150
15 cps, según medido en una solución acuosa al 2% a 25°C. Los derivados de HPC preferidos tienen un bajo grado de sustitución, y un peso molecular promedio, por ejemplo, de entre aproximadamente 5000 y aproximadamente 200,000 Daltons, por ejemplo de entre aproximadamente 50,000 y aproximadamente 150,000 Daltons.
20 Ejemplos de HPC comercialmente disponible incluyen Klucel® LF, Klucel® EF y Klucel® JF de la compañía Aqualon; y Nisso® HPC-L disponibles de Soda Ltd;

(ii) una ciclodextrina, por ejemplo, una beta-ciclodextrina o una alfa-ciclodextrina. Ejemplos de beta-ciclodextrinas adecuadas
25 incluyen metil-beta-ciclodextrina; dimetil-beta-ciclodextrina;

hirdroxipropil-beta-ciclodextrina; glicosil-beta-ciclodextrina; maltosil-beta-ciclodextrina; sulfo-beta-ciclodextrina; sulfo-alquiléteres de beta-ciclodextrina, por ejemplo, sulfo-C[1-4]-alquil éteres. Ejemplos de alfa-ciclodextrinas incluyen glucosil-alfa-ciclodextrina y maltosil-
5 alfa-ciclodextrina;

(iii) un glicol polietilénico (PEG). Los ejemplos incluyen PEGs que tienen un peso molecular promedio de entre 1000 y 9000 Daltons, por ejemplo de entre aproximadamente 1800 y 7000, por ejemplo, PEG 2000, PEG 4000 o PEG 6000 (Handbook of
10 Pharmaceutical Excipients, páginas 355-361);

(iv) un polimetacrilato (no justamente resistente al jugo gástrico); y

(v) un polímero de alcohol polivinílico y sus co-polímeros con PVP u otros polímeros.

15 En otra modalidad, el vehículo es un vehículo no polimérico que comprende sustancias de bajo peso molecular, las cuales pueden formar un vidrio amorfo tal como sacarosas, por ejemplo, manitol, sorbitol o sustancias de tipo urea.

El vehículo además puede comprender uno o más agentes
20 tensoactivos o agentes humectantes, por ejemplo, un agente tensoactivo no iónico, iónico, aniónico o anfotérico. Ejemplos de agentes tensoactivos/agentes humectantes adecuados incluyen copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros de bloque conocidos, por ejemplo, bajo las marcas comerciales
25 Pluronic® o Poloxamer®, ésteres de ácido graso de polioxietilen-

sorbitán incluyendo mono- y tri-lauril, palmitil, estearil y oleil ésteres del tipo conocido bajo la marca comercial de Tween®, ésteres de ácido graso de polioxietileno incluyendo ésteres de ácido esteárico de polioxietileno del tipo conocido bajo el nombre comercial de Myrj®, polioxietilen alquil éteres conocidos bajo el nombre comercial de Brij®, alquil sulfatos y sulfonatos de sodio, y alquil aril sulfonatos de sodio, ésteres de ácido succínico de glicol tocoferil polietilénico (TPGS), ésteres de ácido graso de poliglicerol, alquilen poliol éteres o ésteres, ésteres de ácido graso de glicerilo de glicol polietilénico, esteroides y sus derivados, glicéridos de ácido caprílico transesterificados, polioxietilados, ésteres de ácido graso de azúcar, PG esterol éteres, fosfolípidos, sales de ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de ácido graso, sales de ácido graso, sulfatos y sulfonatos de ácido graso, alquilo de cadena media o larga, por ejemplo, C₆-C₁₈, sales de amonio, ácido biliar o sal del mismo; por ejemplo, ácido cólico, ácido glicólico, o una, por ejemplo, colato de sodio y mono-ésteres de polioxietileno de un ácido graso de C₁₀ a C₂₂.

En una modalidad más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, dicha dispersión sólida comprendiendo N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo polimérico y modificadores de pH, tales como ácidos, bases o reguladores de pH,

los cuales pueden retrasar o mejorar el hinchamiento del vehículo polimérico en el GIT y de esta manera puede permitir activar la liberación de fármaco hacia la ubicación deseada. Además, aditivos convencionales tales como llenadores, agentes de desintegración, 5 antioxidantes, aglutinantes o agentes de anti-adhesión pueden ser parte de la misma dispersión sólida. Cuando se incluyen estos aditivos como parte de la dispersión, éstos pueden ser disueltos o suspendidos o mezclados en la alimentación a partir de la cual la dispersión sólida se forma o alternativamente se utiliza como un 10 material de partida (llenador), en, por ejemplo, revestidores de charola o procesadores de lecho de fluido.

Los modificadores de pH incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico y bases tales como acetato de sodio, óxido de calcio, hidróxido de sodio y sistemas reguladores de 15 pH. Los materiales llenadores adecuados (o diluyentes) incluyen, pero no se limitan a, compuestos solubles en agua o insolubles en agua tales como lactosa, sacarosa, amilosa, dextrosa, manitol e inositol, xilitol, celulosa microcristalina, pero preferiblemente lactosa, manitol o celulosa microcristalina. La celulosa 20 microcristalina está comercialmente disponible bajo la marca comercial Avicel®, Pharmacel®, Emcocell®, Vivapur®, preferiblemente Avicel®, disponible de, por ejemplo, FMC Corporate (Handbook of Pharmaceutical Excipients, páginas 84-87). También se pueden utilizar llenadores en forma de partículas ásperas más o 25 menos esféricas como perlas o pellas; Cellets®, Celsphere®, los

cuales son materiales de partida preferidos para tecnología de revestimiento y formación de capas. Los agentes llenadores y de anti-adhesión adecuados también incluyen dióxido de silicio tal como Aerosil®200 o Talco.

5 Ejemplos de agentes de desintegración farmacéuticamente adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; aiginatos; gomas; polímero entrelazados, por ejemplo, polivinilpirrolidona entrelazada o crospovidona, por ejemplo, POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne,
10 NJ); carboximetilcelulosa de sodio entrelazada o croscarmelosa de sodio, por ejemplo, AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa de calcio entrelazada; polisacáridos de soya; y goma guar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir excipientes adicionales que son comúnmente
15 empleados en la preparación de formas de dosis, tales como agentes de desintegración, lubricantes, agentes de desliz, aglutinantes y llenadores.

Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y agentes de desliz farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no
20 se limitan a, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, glicol polietilénico, celulosa en polvo, behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado,
25 monoestearato de glicerilo, y estearil fumarato de sodio.

Ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y sus derivados, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, AVICEL PH de FMC (Philadelphia, PA), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e
5 hidroxilpropilmetilcelulosa, METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina.

Ejemplos de llenadores farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan
10 a, azúcar de confitería, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención además pueden incluir aditivos o ingredientes, tales como
15 antioxidantes (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, butil hidroxianosol (BHA), butil hidroxitolueno (BHT), tocoferoles, galato de propilo y ácido fumárico), agentes antimicrobianos, inhibidores de enzimas, estabilizadores (por ejemplo, ácido malónico), y/o agentes conservadores.

20 El ingrediente activo puede estar presente en una cantidad en peso de la composición de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 80%; por ejemplo, en una cantidad en peso de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 80%, de 0.1% a aproximadamente 70%, tal como de 1% a 60%, por ejemplo, 2%, 5%,
25 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, o 60%.

En la dispersión sólida de acuerdo con la invención, la relación en peso de vehículo:ingrediente farmacéutico (es decir, N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal o solvato del mismo) es de 1:0.01 a 1:0.8, preferiblemente, de 1:0.2 a 1:0.8.

El vehículo, preferiblemente el vehículo polimérico, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a 99.99% en peso de la composición.

10 Cuando está presente un plastificante o agente tensoactivo, éste generalmente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50%, por ejemplo de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso, por ejemplo de 5% a 20% en peso de la composición.

15 Cuando está presente un agente de desintegración en la composición farmacéutica, éste generalmente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso de la composición, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la composición.

20 Cuando está presente un llenador, éste generalmente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 99% en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 70% en peso, tal como aproximadamente 30%, 40% ó 50% a aproximadamente 60% en peso de la composición.

25

Cuando está presente un lubricante, éste generalmente puede estar presente en cantidades de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso de la composición; mientras que el agente de desliz, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso de la composición.

Cuando están presentes aditivos, por ejemplo, antioxidantes, éstos generalmente pueden comprender aproximadamente 0.05-5%, de preferencia 0.05-1% en peso de la composición.

10 Cuando están presentes agentes modificadores de pH, éstos generalmente pueden comprender aproximadamente 0.05-20% en peso de la composición.

Cuando se requiere, las dispersiones sólidas de la invención de preferencia están constituidas en una forma de dosis unitaria, por ejemplo, como una tableta, una cápsula, o un sistema de partículas múltiples, tales como gránulos o granulados o un polvo, para administración. Cuando la composición está en una forma de dosis unitaria, cada unidad de dosis convenientemente contendrá de 0.1 y 150 mg de agente activo, por ejemplo, 0.1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg, 50 mg, o 100 mg, por ejemplo, entre 5 y 100 mg del agente activo. Dichas formas de dosis unitarias son adecuadas para administración de 1 a 5 veces diariamente, dependiendo del propósito particular de terapia, la fase de la terapia y similares. Los sistemas de partículas múltiples (es decir, mini-tabletas) han mostrado reducir más las cantidades de agentes de desintegración

76

típica y altamente higroscópicos necesarios (con respecto a su área de superficie más grande) y, por lo tanto, pueden tener el potencial de una estabilidad física más alta con respecto propiedades de consumo de agua reducidas comparado con formas de dosis
5 monolíticas.

La forma de dosis utilizada, por ejemplo, una tableta, mini-tabletas, perlas, pellas, gránulos, granulados o polvo, puede ser cubierta, por ejemplo, utilizando un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos adecuados pueden comprender, pero no se
10 limitan a, acetato-ftalato de celulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; un copolímero de ácido polimetacrílico, por ejemplo, Eudragit L o Eudragit S; o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, Acoat MF o HF.

Las dosis unitarias de la composición farmacéutica de la
15 invención están preferiblemente en compartimentos, en una paquete de ampollas adecuado para evitar el consumo de humedad induciendo la formación de cristal y afectando negativamente la estabilidad de la composición en general. Esto es particularmente importante cuando la composición contiene sustancias
20 higroscópicas tales como ciertos agentes de desintegración.

Las composiciones farmacéuticas de la invención exhiben propiedades ventajosas cuando se administrar oralmente; por ejemplo, en términos de consistencia y alto nivel de biodisponibilidad obtenida en ensayos de biodisponibilidad estándares. Dichos
25 ensayos se realizaron en animales, por ejemplo, ratas o perros o

voluntarios saludables, utilizando métodos cromatográficos, por ejemplo, HPLC.

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitantes.

5

EJEMPLOS

En estos ejemplos el "Compuesto A" es semi-hidrato de N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico
10 micronizado.

Se preparó una formulación de control comprendiendo los componentes listados en el Cuadro 1 a continuación, como una mezcla en polvo en una cápsula de gelatina dura.

15

CUADRO 1

Componente	Masa (mg/HK)
Compuesto A (ingrediente activo)	20.0
Lactosa (llenador)	49.0
Crospovidona (agente de desintegración)	10.0
Lauril sulfato de sodio (agente tensoactivo)	20.0
Aerosil 200 (agente de desliz)	0.5
Estearato de magnesio (lubricante)	0.5

20

Ejemplo 1

Dispersiones sólidas secadas por aspersión

Las dispersiones sólidas 1A y 1C a 1K se fabricaron en un
25 aparato Buechi-Minispray. Las dispersiones sólidas 1A, 1D, 1E, 1F y

1G-1K se prepararon disolviendo el Compuesto A en una mezcla de 1:1 de acetona y etanol (abs.). Pa la dispersión sólida C, se utilizó una mezcla de 1:1 de acetona y etanol 94% den. (= calidad de etanol con agua e isopropanol).

5 Cuando se formó una solución clara, se agregaron los otros componentes listados en los Cuadros 2 y 3 a esta mezcla para dar una suspensión-solución de alimentación. Las relaciones típicas de sólido a líquido en estas alimentaciones fueron de 1:5 a 1:7. La alimentación fue atomizada a una atmósfera de gas nitrógeno
10 caliente de un secador por aspersion para remover los solventes a una temperatura de producto de alrededor de 90°C. La dispersión sólida se recogió como un polvo del procesador.

La dispersión sólida 1B se preparó en un secador por aspersion Piloto, Niro-Mobile Minor. Se utilizó una mezcla de 1:1 de acetona y
15 etanol 94% den. (= calidad de etanol con agua e isopropanol). Cuando se formó una solución clara, se agregó HPMC a esta mezcla para dar una suspensión de alimentación. Después de agregar el polímero, la alimentación se agitó vigorosamente durante al menos 1 hora. Subsecuentemente, se hizo pasar a través de un molino IKA
20 (Pilot SN1102) para molienda en seco. La alimentación resultante se atomizó en el nitrógeno caliente del secador por aspersion para remover los solventes a una temperatura de producto de aproximadamente 90-100°C. La dispersión sólida seca se recogió como un polvo en la válvula de descarga por ciclón.

24

CUADRO 2

Componente	1A	1B	1C	1D	1E	1F
Compuesto A (ingrediente activo)	20%	40%	60%	80%	40%	20%
HPMC 3 cps (vehículo polimérico)	80%	60%	40%	20%	55%	70%
Myrj 59 (agente tensoactivo)					5%	
Poloxamer 188 (agente tensoactivo)						10%

CUADRO 3

Componente	1G	1H	1J	1K
Compuesto A (ingrediente activo)	80%	40%	60%	20%
PVP K30 (vehículo polimérico)	20%	60%	40%	80%

Algunas de las dispersiones sólidas se mezclaron con los excipientes listados en el Cuadro 4 ó 5 y después la mezcla combinada se comprimió a tabletas (T) o con ella se llenaron cápsulas de gelatina dura (H).

CUADRO 4

Componente	1L	1M	1N	1P
	Tableta	Tableta	Tableta	Tableta
Dispersión sólida	100 mg 1A (20%)	50 mg 1B (40%)	62.5 mg 1B (40%)	166.65 mg 1C (60%)
Lactosa (llenador)	210.8 mg	175.5 mg	156.25 mg	274.35 mg
Almidón de sodio carboximetilo (agente de desintegración)	80 mg	18.75 mg	25.0 mg	50.0 mg
Sílice coloidal (lubricante)	6.0 mg	3.75 mg	3.75 mg	4.0 mg
Estearato de magnesio (lubricante)	3.2 mg	2.0 mg	2.5 mg	5.0 mg

La masa del Compuesto A contenida en las tabletas/cápsulas

1L, 1 M, 1N y 1P es de 20 mg, 20 mg, 25 mg y 100 mg, respectivamente.

CUADRO 5

Componente	1Q	1R	1S
	Tableta	Cápsula gelatina dura	Tableta
Dispersión sólida	50 mg 1E (40%)	125 mg 1F (20%)	166.7 mg 1J (60%)
Lactosa (llenador)	175.5 mg	125 mg	275.3 mg
Almidón de sodio carboximetilo (agente de desintegración)	18.75 mg	-	150.0 mg
Sílice coloidal (lubricante)	3.75 mg	-	4.0 mg
Estearato de magnesio (lubricante)	2.0 mg	-	4.0 mg

La masa del Compuesto A contenida en las tabletas/cápsulas 1Q, 1R y 1S es de 20 mg, 25 mg y 100 mg, respectivamente.

La velocidad de disolución de algunas de las tabletas/cápsulas se determinó proporcionando los resultados mostrados en el Cuadro 6 a continuación. En cada caso, la tableta/cápsula se agregó a una solución conteniendo 1000 ml de 0.1N HCl y 0.3% Tween® 20, 50 rpm, paleta, 37°C.

CUADRO 6

Tiempo	Control (%)	1L (%)	1N (%)	1Q (%)	1R (%)
20 min.	63.5 ± 10.8	80.2 ± 5.5	n.d	-	91.2 ± 4.4
30 min.	69.4 ± 11.9	90 ± 3.7	98.6 ± 1.5	83 ± 1	100.9 ± 1.1
60 min.	74.4 ± 13.6	94 ± 0.3	101.2 ± 0.5	87 ± 0.5	101.2 ± 0.5

en donde n.d. = no determinado

El Cuadro 6 muestra un incremento significativo en la velocidad de disolución de las dispersiones sólidas se observa en comparación con el control.

Las dispersiones sólidas y tabletas se almacenaron a 25°C y 60% de humedad relativa en contenedores cerrados y abiertos y a 40°C y 75% de humedad relativa en contenedores cerrados y abiertos. Sin embargo, en cada caso no se observó ningún cambio en la estructura de cristal durante 3 meses, según medido a través de calorimetría de exploración diferencial (DSC) y difracción de polvo de rayos X (XRPD). Esto indica que las dispersiones sólidas permanecen amorfas aún bajo condiciones aceleradas (es decir, 40°C/75% r.h., abierto).

Estudios de Super-saturación

La disolución in vitro de la dispersión sólida 1B a base de HPMC (Componente B) y aquella de la dispersión sólida 2D a base de HPMC-P (Componente 2D) se estudiaron en diferentes medios y se compararon con el hemi-hidrato cristalino o el compuesto A amorfo.

CUADRO 7

		Comp. A cristalino (hemi- hidrato)	Comp. A - amorfo	Componente 1B
		Compuesto A (mg/ml) ~ 4 mg/ml = 100% liberación		
Medio	Tiempo	Concentración [mg/ml]	Concentración [mg/ml]	Concentración [mg/ml]
SGF	10 min.	0.000	0.491	1.817
	30 min.	0.000	0.000	1.675
	60 min.	0.000	0.000	1.407
	180 min	0.000	0.000	0.000
FaSSIF	10 min.	0.000	0.102	0.191
	30 min.	0.000	0.063	0.258
	60 min.	0.000	0.009	0.240
	180 min	0.000	0.000	0.048
FeSSIF	10 min.	0.062	0.531	1.378
	30 min.	0.054	0.575	1.279
	60 min.	0.056	0.048	0.711
	180 min	0.044	0.049	0.086

SGF: = Fluido Gástrico Simulado, FaSSIF/FeSSIF: = Fluido Intestinal Simulado de Estado Agotado/Alimentado

La disolución in vitro del Componente 1B fue significativamente superior comparado con el hemi-hidrato o el Compuesto A amorfo que confirmó que la formulación de dispersión sólida fue principal para este compuesto. Además se puede ver que el compuesto activo A tuvo una fuerte tendencia a precipitarse rápidamente después de disolución. Se espera que esta fracción precipitada tenga poca/nada de biodisponibilidad. Sorprendentemente, el sistema de dispersión sólida 1B claramente retrasó esa precipitación e indicó un efecto de estabilización en el compuesto disuelto.

CUADRO 8

Componente 2D		
Compuesto A (mg/ml) ~ 4 mg/ml = 100% liberación		
Medio	Tiempo	Concentración [mg/ml]
SGF	10 min.	0.000
	30 min.	0.000
	60 min.	0.000
	180 min	0.000
Regulador de pH7	10 min.	0.668
	30 min.	4.173
	60 min.	2.706
	180 min	1.986

SGF: = Fluido Gástrico Simulado

10

El sistema de dispersión sólida 2D (Componente 2D) hecha con el polimérico entérico, HPMC-P, (ver Cuadro 9, Ejemplo 2) no liberó el compuesto activo en el fluido gástrico (SGF). Debido a eso, se pudo evitar la rápida precipitación del compuesto A en el ambiente gástrico. El sistema de dispersión sólida 2D se desempeñó muy bien a un pH neutro, al cual 100% del fármaco se disolvió en 30 minutos, indicando que los polímeros entéricos son una opción prometedora para reducir o evitar la precipitación gástrica del compuesto A.

20

Ejemplo 2

Dispersiones sólidas granuladas por aspersion fabricadas en procesadores de lecho de fluido

Se prepararon las dispersiones sólidas 2A a 2D utilizando los componentes listados en el Cuadro 9 a continuación.

25

El compuesto A se disolvió en una mezcla de 1:1 de acetona y

etanol para formar una solución clara. Subsecuentemente, el vehículo polimérico se suspendió en esa mezcla. Las relaciones típicas de líquido a sólido son de 1:5 a 1:7. Se mezclaron un material llenador inerte (por ejemplo, una lactosa) y un agente de anti-
 5 adhesión (por ejemplo, Aerosil®200) y se fluidizaron en un proceso de vapor de aire caliente en el procesador de lecho fluidizado de escala de laboratorio (Aeromatic®) y la alimentación se atomizó a través de una boquilla de dos fluidos de aspersión hacia el procesador ocasionando que el llenador quedara aglomerado y
 10 cubriendo la dispersión sólida, mientras se evaporaban los solventes. Las temperaturas típicas del producto fueron de 20-50°C. La dispersión sólida se recogió del recipiente del producto del procesador como gránulos o granulados de flujo libre.

15

CUADRO 9

20

Componente	2A	2B	2C	2D	2E
Compuesto A (ingrediente activo)	30%	30%	27.3%	30%	30%
HPMC (vehículo polimérico)	40%	40%	36.4%		
HPMC-P (HP-50) (vehículo funcional)				40%	40%
Lactosa (llenador)		27%		27%	
Manitol SD200 (llenador)	27%				27%
Celphere® SCP100 (llenador)			32.7		
Aerosil® 200 (	3.0	3%	3.6	3%	3%

Algunos de los granulados de dispersión sólida además se procesaron a tabletas o cápsulas como forma de dosis final. Esto se logró mezclando los gránulos de dispersión sólida con los
 25 excipientes listados en el Cuadro 10 y después comprimiendo la

mezcla combinada a tabletas (T) o llenar las cápsulas de gelatina dura.

CUADRO 10

Componente	2F	2G	2H	2J	2K
Dispersión sólida	Tableta	Tableta	Tableta	Tableta	-
Lactosa (llenador)	83.3 mg 2A (30%)	83.3 mg 2B (30%)	100 mg 2C (27.3%)	83.3 mg 2D (30%)	333.33 mg 2B (30%)
Celulosa microcristalina (llenador)	187.5	187.5	170.8	187.5	-
Almidón de sodio carboximetilo (agente de desintegración)	-	-	-	-	35.0 mg
Crospovidona (agente de desintegración)	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	10.0 mg	15.0 mg
Sílice coloidal (lubricante o agente de desliz)	-	-	-	-	5.0 mg
Estearato de magnesio (lubricante)	2.2 mg	2.2 mg	2.2 mg	2.2 mg	3.5 mg

La masa del Compuesto A contenida en las tabletas/cápsulas 2F, 2G, 2H, y 2J es 2.5 mg, pero en 2K es de 100 mg.

El comportamiento de disolución relativa de algunas de las tabletas/cápsulas se determinó proporcionando los resultados mostrados en el Cuadro 11 a continuación. En cada caso, la tableta/cápsula se agregó a una solución conteniendo 1000 ml de 0.1N HCl y 0.3% Tween®20, 50 rpm, paletas, 37°C.

CUADRO 11

Tiempo	2F (%)	2G (%)	2H (%)	2J (%)
30 min.	71.0 ± 1.1	53.6 ± 1.5	70.00 ± 2.2	78.0 ± 3.6
60 min.	78.3 ± 1.1	55.3 ± 1.4	77.9 ± 1.9	78.7 ± 2.3
75 min.	81.4 ± 0.7	56.7 ± 1.1	83.2 ± 1.4	79.1 ± 2.2

Las dispersiones sólidas y tabletas se almacenaron a 25°C y 60% de humedad relativa en contenedores cerrados y abiertos y a 40°C y 75% humedad relativa en contenedores cerrados y abiertos. Sin embargo, en cada caso, no se observó ningún cambio en la estructura de cristal durante 3 meses, según medido a través de calorimetría de exploración diferencial (DSC) y difracción de polvo de rayos X (XRPD). Esto indica que las dispersiones sólidas permanecieron amorfas aún bajo condiciones aceleradas (es decir, 40°C/75% r.h. abierto).

10

Ejemplo 3

Dispersiones sólidas extruidas por fusión

El compuesto A y HPMC se mezclaron y se volvieron una dispersión sólida a través de extrusión por fusión

15

Se prepararon tabletas conteniendo 25 mg del Compuesto A amorfo como una dispersión sólida molida, 187.75 mg de celulosa microcristalina, 10 mg de Crospovidone® y 2.25 mg de estearato de magnesio, de acuerdo con el Ejemplo 1. Estas se extruyeron por fusión para dar las dispersiones sólidas 3A y 3B. Estas dispersiones sólidas contienen los componentes listados en el Cuadro 12 a continuación.

20

CUADRO 12

Componente	3A	3B
Compuesto A	25%	50%
HPMC (vehículo)	75%	50%

5 Las dispersiones sólidas y tabletas se almacenaron a 25°C y
60% humedad relativa en contenedores cerrados y abiertos y a 40°C
y 75% humedad relativa en contenedores cerrados y abiertos. Sin
embargo, en cada caso no se observó ningún cambio en la estructura
de cristal durante 3 meses, según medido a través de calorimetría de
10 exploración diferencial (DSC) y difracción de polvo de rayos X
(XRPD). Esto indica que las dispersiones sólidas permanecieron
amorfos aún bajo condiciones aceleradas (es decir, 40°C/75% r.h.
abierto).

15 **Ejemplo 4**

Estudios de biodisponibilidad

Material y Métodos. Se realizaron estudios de biodisponibilidad
comparativos de acuerdo con las regulaciones de Swiss Animal
Welfare, utilizando perros raza beagle machos, adultos (los animales
20 de abastecimiento pesando de entre 9 y 15 kg), originarios de
Marshall Farms (North Roase, USA), o de Harlan (Francia). Los
perros ayunaron durante la noche antes de la dosificación y durante
5 ó 6 horas más después de recibir su dosis. Los animales recibieron
300 ó 350 g de comida para perro en forma de pellas estándar, cada
25 día. Se utilizaron por lo menos ocho animales por forma de dosis, y

cuando fue posible, los perros del mismo grupo se volvieron a utilizar en experimentos subsecuentes, utilizando un diseño de estudio cruzado o cuadrado latino, con el fin de obtener una comparación intra-individual relativa.

5 La dosificación de las formulaciones de cápsula y tableta del Compuesto A se realizó oralmente a través de deposición profunda en la garganta, seguido por un enjuague con 20 ml de agua, para ser tragada. Se tomaron muestras de sangre de una vena de la pata
10 delantera (V. cefálica) en jeringas de polipropileno heparinizadas antes y hasta 48 horas después de la dosis. Usualmente hasta 12, excepcionalmente hasta 15 muestras de sangre se tomaron de cada
15 perro para obtener un perfil preciso de los niveles de fármaco durante el tiempo. Se tomó plasma después de una centrifugación a 2150 g, y se almacenó congelado durante el análisis. Después de
15 descongelar, la precipitación de proteína y reconstitución de las muestras utilizando metanol, las muestras se sometieron a HPLC/análisis de espectrometría de masa en tándem (interfase de ionización química a presión atmosférica) con un límite inferior de
15 cuantificación de 1.0 ng/ml.

20 Los parámetros PK después de la dosificación oral de diferentes formulaciones de tableta y cápsula de control dieron los siguientes resultados (comparar Cuadro 13 a continuación):

 (a) Las formulaciones de dispersión sólida alcanzaron altos
 niveles pico relativamente temprano, con un t_{max} de entre
25 1 y 1.5 horas, seguido por una rápida reducción, sin

embargo, los niveles en el plasma permanecieron cerca o por arriba del límite de cuantificación a las 24 horas después de la dosis, n algunos animales aún después de solo 20 mg por perro.

- 5 (b) Algunas veces, especialmente en el grupo de alta dosis, se observó un segundo pico 24 horas después de la dosificación de formulaciones de dispersión sólida, en la mayoría de los casos menor que el primer pico, y en algunos perros más pronunciado que en otros; la razón de este segundo pico no es muy clara, especialmente ya que este segundo pico no pudo ser reproducido en el grupo de perros de dosis media, con punto de muestreo incrementados alrededor de 24 horas.
- 10
- 15 (c) La tendencia de no linealidad de PK fue obvia, aquí reduciendo $C_{max}/dosis$ y $AUC/dosis$ con dosis en incremento; una comparación estricta de datos solo puede ser realizada dentro del mismo nivel de dosis.

Dentro del mismo nivel de dosis:

- 20 (a) Las formulaciones de dispersión sólida mostraron una biodisponibilidad mayor aproximadamente del doble comparado con la cápsula de control con una sustancia de fármaco micronizada en una mezcla de polvo estándar por un lado, así como la tableta 3A de extrusión por fusión con 30% de carga de fármaco por el otro lado.
- 25 (b) La adición de un agente tensoactivo no mostró un efecto

positivo en la biodisponibilidad oral de formulaciones de dispersión sólida en el modelo de perro en ayuno.

- (c) La carga de fármaco dentro de la escala de 20-40%, la elección del vehículo polimérico (HPMC, PVP), así como el procedimiento de fabricación (granulación por aspersión, secado por aspersión) no tuvieron ninguna influencia relevante sobre la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco dada como la dispersión sólida a los perros en ayuno.

Las formulaciones de dispersión sólida fueron rápidamente absorbidas y son excelentes medios para incrementar la biodisponibilidad del Compuesto A en el modelo de perro en ayuno.

CUADRO 13

	Dosis Nominal	Tmax (hr)	Cmax (ng/ml)	Cmax/dosis* (ng/ml)/(mg/kg)	AUC (0-48 hr) (ng/ml)*h	AUC (0-8h)/dosis* (ng/ml)*h/(mg/kg)
Control	20 mg	1.5	721 ± 546	385 ± 285	2623 ± 1584	1397 ± 811
1L	20 mg	1.13	1483 ± 636	901 ± 321	5505 ± 2413	3361 ± 1261
1M	20 mg	1.38	1692 ± 859	996 ± 438	6135 ± 2663	3627 ± 1346
1Q	20 mg	1.00	1219 ± 779	723 ± 422	4871 ± 2394	2875 ± 1240
1R	50 mg	1.2	1920 ± 995	384 ± 200	11600 ± 4180	2320 ± 839
1P	100 mg	1.5	2368 ± 654	270 ± 81.2	17461 ± 10433	1996 ± 1170
1S	100 mg	1-1.5	1876 ± 789	212 ± 85.5	15553 ± 10493	1826 ± 1375
2K	100 mg	1-4	1981 ± 1110	227 ± 125	16327 ± 7303	1893 ± 876
2F	25 mg	1.09	1440 ± 544	766 ± 289	4950 ± 1950	2633 ± 1037
1N	25 mg	1.06	1620 ± 555	768 ± 263	5870 ± 2330	2782 ± 1104
3A	25 mg	1.5	836 ± 516	398 ± 246	2790 ± 1540	1329 ± 733

* datos dosis normalizada a 1 mg/kg, asumiendo linealidad de

dosis

Al comparar la formulación de Control a 20 mg con las formulaciones de dispersión sólida (1L, 1M, 1Q), C_{max} y AUC fueron significativamente mayores para las formulaciones a base de dispersión sólida.

5

Ejemplo 5

Mini-tabletas con dispersión sólida granulada por aspersion

Algunos de los granulados de dispersión sólida además se procesaron a mini-tabletas como una forma de dosis final o como un producto intermediario que pudo ser procesado más (es decir, recubierto, llenado de cápsulas). Esto se logró mezclando los granulados de dispersión sólida con los excipientes listados en el Cuadro 14 y después comprimiendo la mezcla combinada a mini-tabletas pequeñas (diámetro de 2 mm). El peso de una mini-tableta es de aproximadamente 8 mg con una dosis de 0.5 mg de compuesto activo. Para suministrar una dosis de 25 mg, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura se llena con 50 mini-tabletas en una máquina llenadora de cápsulas adecuada.

20

CUADRO 14

Ingrediente	mg/tableta
Dispersión sólida granulada por aspersion	192.30
Lactosa anhidra	183.70
Crospovidona XL	20.00
Estearato de magnesio	4.00
Mezcla Final Total	400.00

25

En el ejemplo dado, la cantidad de agente de desintegración, Crospovidona XL, es 5% más bien baja y es completamente suficiente para lograr excelentes propiedades de disolución para una dosis de 25 mg del compuesto activo. El Cuadro 15 muestra el perfil de liberación para esta forma de dosis con 0% (lote 1), 5% (lote 2) y 10% de crospovidona (lote 3).

CUADRO 15

Tiempo	Lote 1	Lote 2	Lote 3
0	0	0	0
5	76.4	46.6	3.3
15	91.6	94.1	21.1
30	91.7	92.6	63
45	89.8	89.8	82.3
60	84.8	85.5	90.3
75	83.2	82	91

El excelente mantenimiento de las propiedades de liberación para las mini-tabletas con concentraciones de agente de desintegración aún menores (comparado con las tabletas normales) es benéfico para una distribución pareja en el tracto gastrointestinal in vivo. Un recubrimiento funcional adicional (es decir, recubrimiento entérico) debe permitirse para una suministro más específico en el sitio del fármaco.

Ejemplo 6

Dispersión de la dispersión sólida granulada por aspersión en un medio acuoso para suministro pediátrico de fármaco

Para aplicación pediátrica se prefieren las formas de dosis
5 líquidas (es decir, jarabes, suspensiones) con respecto a la
comodidad del paciente. En caso del compuesto N-[(R)-epsilon-
caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-
bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico
la dispersión sólida obtenida a través del Ejemplo 2 en un medio
10 acuoso se vuelve confiable si la dosificación de la suspensión
recientemente preparada ocurre en un intervalo de 3 horas. El medio
acuoso debe comprender 6% (p/p) de HPMC ó 6% (p/p) de PVP, 6%
de carboximetilcelulosa de sodio, una solución de HPMCAS para
prevenir precipitación temprana del compuesto. Además, se pueden
15 agregar excipientes para enmascarar el sabor (saborizantes,
edulcorantes) para incrementar la aceptación por parte del paciente.
Se ha encontrado que la hidroxipropilcelulosa (HPC) en el medio
acuoso puede acelerar la recristalización/precipitación y, por lo
tanto, debe ser evitada.

20

Método de Preparación

1. Poner la cantidad requerida de agua en un vaso de
precipitados de tamaño adecuado, agregar la cantidad apropiada de,
por ejemplo, HPMC o PVO, y agitar vigorosamente hasta que se
25 disuelve el polímero.

2. Agregar la dispersión sólida lentamente al remolino del agua agitada y continuar la agitación después de que se termina la adición del polvo durante 15-30 minutos.

Se forma una solución viscosa caso clara, y partículas de Aerosil muy finas de la dispersión sólida pueden permanecer visibles en la solución/suspensión.

Si se requiere, agregar excipientes adicionales para enmascarar el sabor (sabor) y asegurarse de que la suspensión lista para uso será tomada en 3 horas.

La estabilidad química y física en uso de una suspensión de concentración diferente (de 2 mg/ml a 30 mg/ml d compuesto) preparada fuera de las formulaciones de dispersión sólida granulada por aspersión se volvió suficiente como se puede ver en el Cuadro 16 durante un intervalo de 4 horas. La estabilidad física de las suspensiones (re-cristalización/precipitación) se revisó bajo un microscopio de luz polarizada y también fue apropiada.

CUADRO 16

Concentración [mg/ml]/ Punto de tiempo de prueba a temperatura ambiente [h]	Contenido de compuesto [%]	Producto de degradación cada uno [%]	Producto de degradación suma [%]
Inicio*	99.8	<0.1	<0.1
30 mg/ml/2h	100.3	<0.1	<0.1
30 mg/ml/4h	99.2	<0.1	<0.1
3 mg/ml/2h	99.3	<0.1	<0.1
3 mg/ml/4h	99.0	<0.1	<0.1
2 mg/ml/2h	99.2	<0.1	<0.1
2 mg/ml/4h	99.7	<0.1	<0.1

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y un vehículo.

2. Una dispersión sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende semi-hidrato de N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico y un vehículo.

3. Una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el vehículo es un polímero, un copolímero o una mezcla de los mismos.

4. Una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el vehículo es un derivado de celulosa soluble en agua, un derivado de celulosa entérica, polivinilpirrolidona o crospovidona.

5. Una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el vehículo se selecciona del grupo que consiste de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

6. Una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la relación en peso de

vehículo:ingrediente farmacéutico es de 1:0.01 a 1:0.8.

7. Una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el vehículo puede comprender uno o más agentes de anti-adhesión, llenadores inertes, 5 agentes tensoactivos, agentes humectantes, modificadores de pH o aditivos.

8. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con por lo menos un excipiente farmacéuticamente 10 aceptable.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste de agentes tensoactivos, agentes de desintegración, lubricantes, 15 agentes de desliz, anti-adherentes o aglutinantes.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente de desintegración es almidón de 20 sodio-carboximetilo o crospovidona.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agente de desliz es una sílice coloidal.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 12, en donde la composición farmacéutica es un 25 polvo seco para administración oral.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 13, en donde la composición farmacéutica es un jarabe/suspensión que comprende un polvo seco, el cual es reconstituido con un líquido acuoso.

5 15. Una suspensión/jarabe para administración oral de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la glucosa y/o fructosa están en solución altamente concentrada.

10 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 a 13, en donde la composición farmacéutica es una tableta.

17. Una tableta de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la tableta es una mini-tableta.

18. Una tableta de acuerdo con las reivindicaciones 16 ó 17, en donde la tableta está recubierta con una película.

15 19. Un procedimiento para hacer una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende los pasos de, (a) disolver o suspender N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal
20 farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y el vehículo en un solvente para formar una solución o suspensión; y (b1) secar la solución o suspensión para dar una dispersión sólida en forma de polvo seco o (b2) o granular por aspersion la solución o suspensión en al menos un llenador inerte, excipiente y al menos un agente de
25 anti-adhesión.

20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, en donde en el paso (b2) el llenador inerte se selecciona del grupo que consiste de compuestos solubles en agua o insolubles en agua tales como lactosa, sacarosa, amilosa, dextrosa, manitol e inositol, xilitol, 5 celulosa microcristalina, pero preferiblemente lactosa, manitol o celulosa microcristalina y el agente de anti-adhesión se selecciona del grupo que consiste de Dióxido de Silicio coloidal y Talco.

21. Un procedimiento para hacer una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende 10 los pasos de, (a) mezclar N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y el vehículo, opcionalmente otro excipiente, y (b) extruir por fusión la dispersión sólida obtenida.

15 22. Una dispersión sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que se puede obtener de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21.

20 23. Un paquete de ampollas que comprende dosis en compartimentos de una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 13.

24. Un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de (i) trastornos gastrointestinales, especialmente diarrea-IBS predominante y dispepsia funcional, (ii) trastornos urinarios de la 25 vejiga, especialmente incontinencia urgente, o (iii) trastornos

respiratorios, especialmente asma, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18 a un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento.

5

10

15

20

25

100

RESUMEN

Se describe una dispersión sólida que comprende N-[(R)-
epsilon-caprolactam-3-il]-amida de ácido (4R)-4-[N'-metil-N'-(3,5-
5 bistrifluorometil-benzoil)-amino]-4-(3,4-diclorobencil)-but-2-enoico o
una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y un
vehículo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden dicha
dispersión sólida son útiles para tratar pacientes quienes tienen
trastornos de motilidad funcional de las vísceras, especialmente
10 síndrome de intestino irritable o dispepsia funcional, o trastornos
urinarios de la vejiga, especialmente incontinencia urinaria.

15

20

25

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 July 2008 (03.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/077591 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/4468 (2006.01)(74) Agent: BARBIER, Denis; Novartis Pharma AG, Patent
Department, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/011293

(22) International Filing Date:

20 December 2007 (20.12.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06126964.3 22 December 2006 (22.12.2006) EP

(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.(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).(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVAR-**
TIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **DIEDERICH,**
Anke [DE/CH]; St. Alban-Vorstadt 98, CH-4052 Basel
(CH). **TIMPE, Carsten** [DE/DE]; Haydnweg 21, 79395
Neuenburg (DE). **RIES, Angelika** [DE/CH]; Blauenweg
10, CH-4224 Nenzlingen (CH). **OTTINGER, Isabel**
[DE/DE]; Maria-Föhrenbach-Stasse 7, 79111 Freiburg
(DE). **MUELLER, Irene** [DE/DE]; Vogesenring 11,
79219 Staufen (DE). **HERBIG, Michael** [DE/CH]; Gun-
deldingerstrasse 492, CH-4053 Basel (CH). **SCHUETZ,**
Helmut [DE/DE]; Lenbachstr. 4, 79618 Rheinfelden (DE).
LAKSHMAN, Jay Parthiban [US/US]; 169 Candlewick
Lane, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **KALB,**
Oskar [DE/DE]; Belchenstrasse 9, 79539 Lörrach (DE).

Declaration under Rule 4.17:

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

Published:

— with international search report
— 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:

9 April 2009

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING NEUROKININ ANTAGONIST

(57) Abstract: Solid dispersion comprising (4R)-4-[N'-methyl-N'-(3,5-bis(trifluoromethyl)-benzoyl)-amino]-4-(3,4-dichloroben-
zyl)-but-2-enoic acid N-[(R)-epsilon-caprolactam-3-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a carrier.
Pharmaceutical compositions comprising such solid dispersion are useful to treat patients who have functional motility disorders
of the viscera, especially irritable bowel syndrome or functional dyspepsia, or urinary bladder disorders, especially urinary
incontinence.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/011293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/16 A61K9/14 A61K31/55 A61K31/4468

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/07694 A (CIBA GEIGY AG [CH]; GERSPACHER MARC [CH]; VON SPRECHER ANDREAS [CH]; M) 26 February 1998 (1998-02-26) page 33; example 22 pages 38,39; examples A,B,C	1-18,23, 24
X	WO 2005/039563 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GLUE PAUL WILLIAM [US]; M) 6 May 2005 (2005-05-06) page 7; claim 7; compound II page 8, last paragraph	1-18,23, 24
X	WO 2005/074891 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LUECKEL BARBARA [DE]) 18 August 2005 (2005-08-18) page 7; claims 4,8; examples 1,2; compound A	1-18,23, 24
----- -/--		

☒ 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

28 January 2009

Date of mailing of the international search report

10/02/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/011293

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 394 417 A (NOVARTIS AG [CH]) 28 April 2004 (2004-04-28) the whole document -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/011293

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 claim 24 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the 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 reportcovers 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/EP2007/011293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9807694	A	26-02-1998	AT 224875 T 15-10-2002
			AU 721850 B2 13-07-2000
			AU 4299397 A 06-03-1998
			BR 9711350 A 17-08-1999
			CA 2264065 A1 26-02-1998
			CN 1233238 A 27-10-1999
			CZ 9900581 A3 16-06-1999
			DE 69715886 D1 31-10-2002
			DE 69715886 T2 15-05-2003
			DK 923550 T3 06-01-2003
			EP 0923550 A1 23-06-1999
			ES 2184083 T3 01-04-2003
			HK 1021372 A1 20-06-2003
			HU 0001165 A2 28-11-2000
			ID 18059 A 26-02-1998
			IL 128631 A 12-09-2002
			JP 3654908 B2 02-06-2005
			JP 2001503387 T 13-03-2001
			NO 990786 A 25-03-1999
			NZ 334736 A 29-09-2000
			PL 331740 A1 02-08-1999
			PT 923550 T 31-01-2003
			RU 2185375 C2 20-07-2002
			SK 22199 A3 14-02-2000
			TR 9900363 T2 21-04-1999
			TW 438777 B 07-06-2001
			US 6319917 B1 20-11-2001
			ZA 9707493 A 03-08-1998
WO 2005039563	A2	06-05-2005	AU 2004283038 A1 06-05-2005
			BR PI0415923 A 26-12-2006
			CA 2543552 A1 06-05-2005
			CN 1874766 A 06-12-2006
			EP 1686985 A2 09-08-2006
			JP 2007509184 T 12-04-2007
			MX PA06004688 A 05-07-2006
WO 2005074891	A	18-08-2005	AU 2005210134 A1 18-08-2005
			BR PI0507492 A 17-07-2007
			CA 2553658 A1 18-08-2005
			CN 1929817 A 14-03-2007
			EP 1715848 A1 02-11-2006
			JP 2007520521 T 26-07-2007
			US 2008254113 A1 16-10-2008
GB 2394417	A	28-04-2004	NONE

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

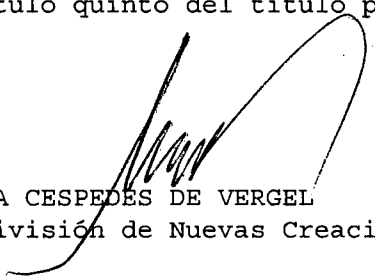
REFERENCIA	Radicación No.	9 62883
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/011293
	Fecha inicio fase nacional	22/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

9252

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 14 AGO. 2009
adpall