

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 09-057909- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:20:48 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000098

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996

TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA DJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004640

Fecha Diciembre 05, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/068475

Fecha Junio 12, 2008

6

Título (54) NUEVAS FORMAS CRISTALINAS

Clasificación Internacional (51) C07D 205/04, A61K 31/397, A61P 7/02

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 6, 2006

(31) Número de Solicitud

60/868,752

9

Comprobante de pago No. 09-40,852

Fecha Junio 3 de 2009

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-074.694

☐

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.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB/2007/004640

2

1. **Bengt Leonard ÅSLUND,**
AstraZeneca R & D Södertälje,
S-SE-151 85 Södertälje
Suecia
Nacionalidad: Sueca

2. **Stefan BENGTTSSON,**
AstraZeneca R & D Södertälje,
S-SE-151 85 Södertälje
Suecia
Nacionalidad: Sueca

3. **Gudrun Anita BERGMAN,**
AstraZeneca R & D Södertälje,
S-SE-151 85 Södertälje
Suecia
Nacionalidad: Sueca

4. **Ursula Renata Maria HOHLNEICHER,**
AstraZeneca R & D Södertälje,
S-SE-151 85 Södertälje
Suecia
Nacionalidad: Alemana

5. **Bo Ingvar YMÉN,**
AstraZeneca R & D Södertälje,
S-SE-151 85 Södertälje
Suecia
Nacionalidad: Sueca

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,852

FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-057909- -00000-0000
Fecha: 2009-06-04 15:20:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

***** C O N S I

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800030	03/06/2009	8,684,000.00

***** C O N C E P T O *****

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. _____

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.
(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.


Bolagsverket
JURGEN E. JENSEN
Uppsala 876-1234 5678

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Trabaja en el
JOSE E. SIERRA
Licenciado 376-1970 (Albano)

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de
Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del
documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"*

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

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. 10-053


Jorge E. Sierra Reyes
Licencia 376-1993-000000

g

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

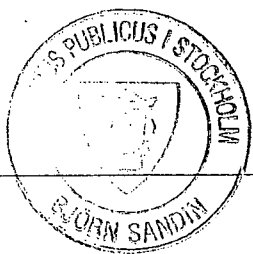
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

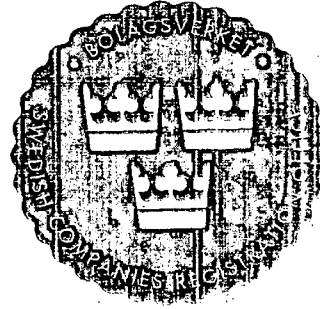
9. Seal/stamp:

10. Signature:



Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



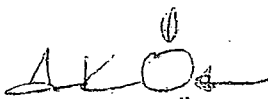
Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

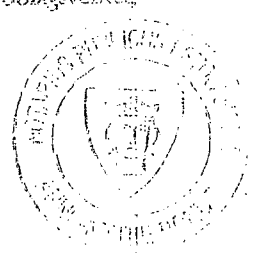

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

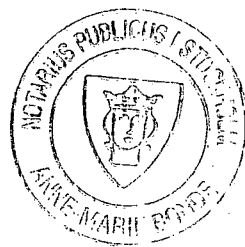
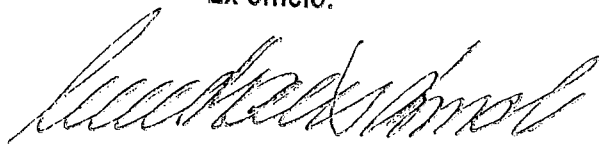
has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



11

11426
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. S. Amin - Khairi

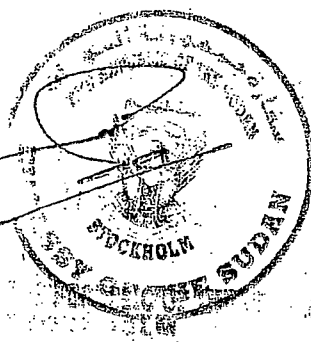
Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall

has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this 14th day of August
1967 PAID 20.07

Agneta Endelund

Agneta Endelund



SIGNATURE OF Agneta Endelund
AND STAMP OF: SCC MFA
SIGNATURE: Mohamed Hussein
DATE: 20-08-07



No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

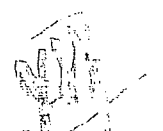
Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".


Anne-Marie Bonde
Notario Público de Estocolmo
Membre de l'Ordre des Notaires de Suède
Membre de l'Ordre des Notaires de Suède

Apostilla adjunta:

B

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

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. 10-054


Traductor Público
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

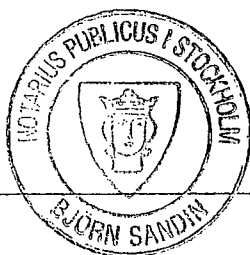
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Friery
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayra Elías
Silvia Beltrán
Alexander Aguilar
Camilo A. Rodríguez
Lina M. S. S. S.
Catalina Barba
Oficina
Guillermo Elías
Gerardo S. S.
Jacqueline Chaparral
Cruz E. de M. S. S.

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciled in

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Friery 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, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. 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 Friery 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, Diseño Industrial, Marcas, Leñas 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, transigir, 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:

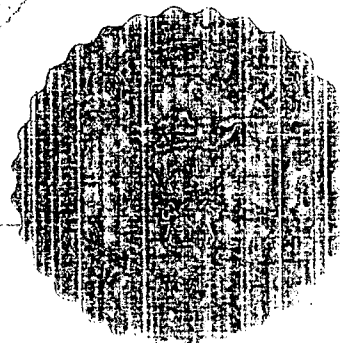
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City, Country/Ciudad, País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
- hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

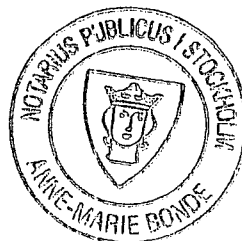
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

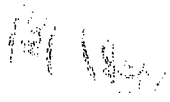
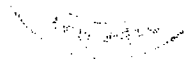
Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory



OLAF
16

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

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

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

4. Que con sede principal ubicada en

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.

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

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

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

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

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

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/068475 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 205/04 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

[DE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE). **YMÉN, Bo, Ingvar** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2007/004640

(74) Agent: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:
5 December 2007 (05.12.2007)

(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:
60/868,752 6 December 2006 (06.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(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 MG only): **ASTRAZENECA UK LIMITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

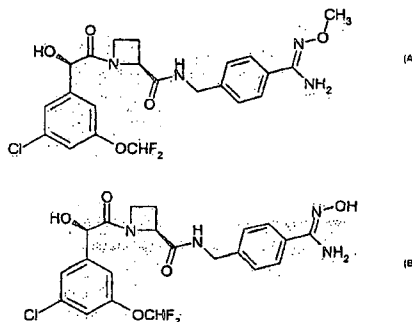
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ÅSLUND, Bengt, Leonard** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-SE-151 85 Södertälje (SE). **BENGTSSON, Stefan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-SE-151 85 Södertälje (SE). **BERGMAN, Gudrun, Anita** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-SE-151 85 Södertälje (SE). **HOHLNEICHER, Ursula, Renata, Maria**

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

(54) Title: NEW CRYSTALLINE FORMS



(57) Abstract: There are provided crystalline forms of the compounds Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) (Compound A) and Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) (Compound B), pharmaceutical compositions containing them, processes for obtaining them and their use in medical treatment.

CA

NEW CRYSTALLINE FORMS

Field of the Invention

This invention relates to new solid state forms of certain drug compounds, to
5 pharmaceutical compositions containing them, to processes for obtaining them and the use of
the new solid state forms and compositions containing them in medical treatment.

Background of the Invention

In the formulation of drug compositions, it is important for the drug substance to be
10 in a form in which it can be conveniently handled and processed. This is of importance, not
only from the point of view of obtaining a commercially viable manufacturing process, but
also from the point of view of subsequent manufacture of pharmaceutical formulations
(e.g. oral dosage forms such as tablets) comprising the active compound.

Further, in the manufacture of oral drug compositions, it is important that a reliable
15 and reproducible plasma concentration profile of drug is provided following administration
to a patient. This is of particular importance in the manufacture of compositions
comprising anti-thrombotic agents.

Chemical stability, solid state stability and "shelf life" of the active ingredients are
also very important factors. The drug substance, and compositions containing it, should be
20 capable of being effectively stored over appreciable periods of time, without exhibiting a
significant change in the active component's physico-chemical characteristics (e.g. its
chemical composition, density, hygroscopicity and solubility).

Moreover, it is also important to be able to provide drug in a form which is as
chemically pure as possible.

25 Amorphous materials may present problems in this regard. For example, such
materials are typically difficult to handle and to formulate, provide for unreliable
solubility, and are often found to be unstable and chemically impure.

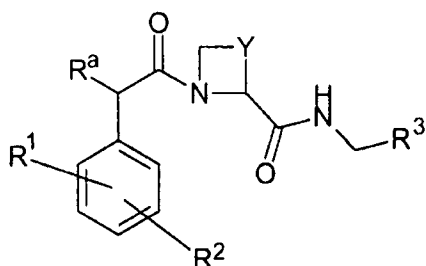
The skilled person will appreciate that, if a drug can be readily obtained in a stable
crystalline form, the above problems may be solved.

30 Thus, in the manufacture of commercially viable, and pharmaceutically acceptable,
drug compositions, it is important, wherever possible, to provide drug in a substantially
crystalline, and stable, form.

- 2 -

It is to be noted, however, that this goal is not always achievable. Indeed, typically, it is not possible to predict, from molecular structure alone, what the crystallisation behaviour of a compound, either as such or in the form of a salt, will be. This can only be determined empirically.

International patent application WO 02/44145 discloses a number of compounds, which have been found to be useful as thrombin inhibitors or prodrugs of thrombin inhibitors, which thrombin inhibitors are of the general formula I



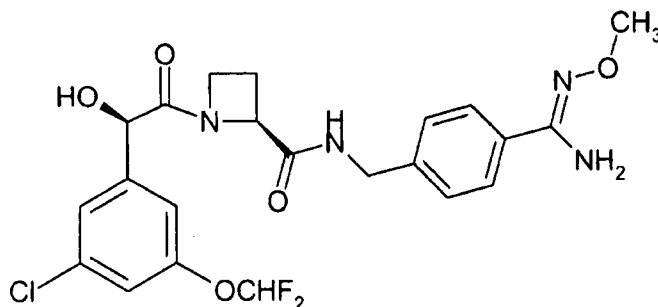
10

(wherein R^a , R^1 , R^2 , Y and R^3 have meanings given in the description of WO 02/44145) and pharmaceutically-acceptable derivatives (including prodrugs) thereof.

WO 02/44145 also specifically discloses the compounds

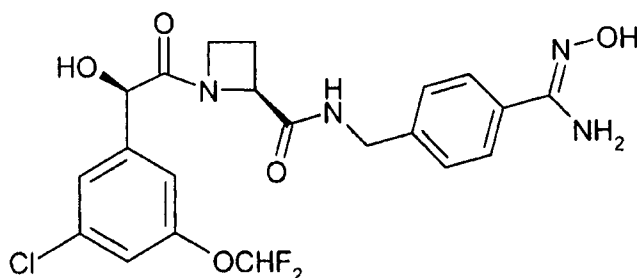
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe), (referred to hereinafter as Compound A), wherein Aze represents (S)-azetidine-2-carboxylate and Pab represents *para*-amidinobenzylamino and Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) (referred to hereinafter as Compound B).

20



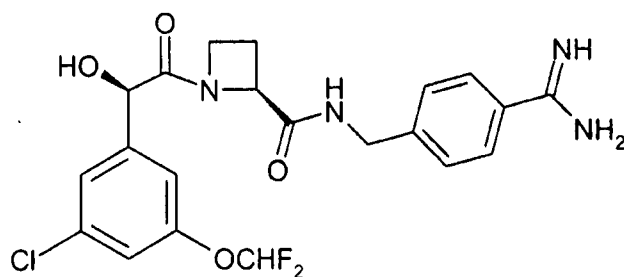
Compound A

- 3 -

**Compound B**

A process for the synthesis of Compounds A and B is described in the Examples of
 5 WO 02/44145, but Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) and Ph(3-Cl)(5-
 OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) in crystalline form are not disclosed.

Compounds A and B are metabolised following oral and/or parenteral administration
 to the corresponding free amidine compound (Compound C), which has been found to be
 an inhibitor of thrombin (see WO 02/44145, the relevant disclosure in which is hereby
 10 incorporated by reference).

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)-Aze-Pab**Compound C**

15

International patent application WO 03/101957 provides crystalline
 pharmaceutically-acceptable acid addition salts, such as ethanesulfonic acid, *n*-
 propanesulfonic acid, *n*-butane sulfonic acid and benzenesulfonic acid salts, of compounds
 such as Compound A.

20

However, there remains a need to find crystalline forms of such active compounds
 which are not in the form of salts. Such free-base crystalline forms allow formulations to
 be prepared without the requirement for a counter ion (which, for example, contributes

“non-therapeutic” weight to the final formulation). For example, using the free base of compound A instead of the benzenesulfonic acid salt allows approximately a 30% decrease in weight, with a corresponding smaller tablet size.

5 **Disclosure of the Invention**

We have now found that Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) and Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) can be obtained in one or more non-salt forms that are substantially crystalline in nature.

Thus, according to a first aspect of the invention there are provided the compounds
10 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) and Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-
 (R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) in substantially crystalline, non-salt forms (hereinafter referred to as “the compounds of the invention” or “solid state or crystalline forms of the invention”).

Although we have found that it is possible to produce Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-
15 (R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) and Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)
 in forms which are greater than 80% crystalline, by “substantially crystalline” we include greater than 10% (e.g. greater than 20%), particularly greater than 30%, and more particularly greater than 40% crystalline. The degree (%) of crystallinity may be determined by the skilled person using X-ray powder diffraction (XRPD). Other
20 techniques, such as solid state NMR, FT-IR, Raman spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC) and microcalorimetry, may also be used.

The compounds of the invention may be in a non-solvated form (such as an anhydrate) or in the form of a solvate, and all such forms are included as part of the invention. Solvates of Compound A or B include alcoholates such as an iso-propanol
25 solvate (such as a compound of the invention which is in the form of an isopropanol solvate containing 1/3 isopropanol molecule per molecule of the compound of invention).

Additionally, any tautomers of the compounds of the invention are also included as part of the invention.

The compounds of the invention can have improved properties, for example
30 stability, for example when compared with Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) and Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) prepared as described in WO 02/44145. The compounds of the invention have different properties compared

- 5 -

with their amorphous free-base forms and/or crystalline salt forms. For example, a different solubility and/or dissolution rate (in various solvents, for example aqueous systems) may be useful in formulations comprising the compounds of the invention (such as, for example, the crystalline form of $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ described herein).

According to a further aspect of the invention, there is thus provided a stable crystalline form of $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ and a stable crystalline form of $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$.

The term "stability" as defined herein includes chemical stability and/or solid state stability.

By "chemical stability", we include that the respective compounds can be stored in an isolated form, or in the form of a formulation in which it is provided in admixture with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or adjuvants (e.g. in an oral dosage form, such as tablet, capsule etc.), under normal storage conditions, with a limited degree of chemical degradation or decomposition.

By "solid state stability", we include that the respective compounds can be stored in an isolated solid form, or in the form of a solid formulation in which it is provided in admixture with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or adjuvants (e.g. in an oral dosage form, such as tablet, capsule etc.), under normal storage conditions, with an insignificant degree of solid state transformation (e.g. crystallisation, recrystallisation, solid state phase transition, hydration, dehydration, solvation or desolvation).

Examples of "normal storage conditions" include temperatures of between minus 80°C and plus 50°C (particularly between 0°C and 40°C and more particularly room temperatures, such as 15°C to 30°C), pressures of between 0.1 and 2 bars (particularly at atmospheric pressure), relative humidities of between 5 and 95% (particularly 10 to 75%), and/or exposure to 460 lux of UV/visible light, for prolonged periods (i.e. greater than or equal to six months). Under such conditions, compounds of the invention may be found to be less than 15%, more particularly less than 10%, and especially less than 5%, chemically degraded/decomposed, or solid state transformed, as appropriate. The skilled person will appreciate that the above-mentioned upper and lower limits for temperature, pressure and relative humidity represent extremes of normal storage conditions, and that certain

- 6 -

combinations of these extremes will not be experienced during normal storage (e.g. a temperature of 50°C and a pressure of 0.1 bar).

The compounds of the invention may be obtained advantageously by crystallising Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) or Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-
5 (R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) as described herein.

According to a further aspect of the invention, there is provided a process for the production of a compound of the invention which comprises crystallising Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) or Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) from a supersaturated solution of the respective compound with a suitable
10 solvent. In such a process it is important to leave the supersaturated solution mixed for a sufficient period of time. The length of time depends on the supersaturation so that highly supersaturated solutions may crystallise within a day or two, whereas less supersaturated solutions may require longer (for example a week or more).

In an environment free of seed-crystals it has been found that evaporation of
15 solvent does not lead to crystallisation, so it is important to maintain a constant level of supersaturation (for example, by using a closed vessel).

Suitable mixing, for example by stirring, is believed to be important, possibly since it creates sites for primary, as well as secondary nucleation, thus speeding up the crystallisation process. Once available, the addition of seed crystals (of the form to be
20 crystallised) to the supersaturated solution will speed up the crystallisation process since the time for primary nucleation will then be shortened. Thus, a further process of the invention provides the production of a compound of the invention which comprises crystallising Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) or Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-
(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) from a (supersaturated) solution or slurry of the compound
25 with a suitable solvent using seeds of the relevant compound to initiate and/or facilitate crystallisation. Suitable solvents include alcohols (such as ethanol and iso-propanol), ethyl acetate, isopropyl acetate, aqueous systems and suitable mixtures thereof (for example, water/ethanol, iso-propanol/ethyl acetate and isopropyl acetate/ethanol/heptane). Anti-solvents may also be used as appropriate. A particular process of the invention
30 comprises use of a three solvent system that favours aggregation of crystals, i.e use of a good solvent, a moderate solvent and an antisolvent, such as the good solvent ethanol, the moderate solvent isopropyl acetate and the antisolvent heptane.

In this way the crystallization time can be decreased from several days to about a day to reach a yield of about 90 %. An increased amount of seed crystals (e.g. up to 4% w/w) and the timing of the antisolvent addition can decrease the crystallization time by such crystal nucleation.

5 According to the invention, crystalline Compound A or B can be obtained *via* crystallisation from a supersaturated solution of the respective amorphous compound in a suitable solvent. The supersaturated solution may be obtained following dissolution of the compound in a suitable solvent and evaporation to give the (amorphous) compound in question, followed by preparation of a suitable supersaturated solution. More
10 advantageously, the supersaturated solution may be obtained from solutions which have been extracted directly from reaction solutions in which the compound in question has been formed; or, particularly advantageously, directly from reaction solutions within which the compound in question has been formed.

 Further information on the processes of the invention and the products obtainable
15 therefrom are described in the Examples herein.

 Crystalline anhydrate material may be prepared as described herein by crystallising Compound A or B from one or more suitable solvents or mixtures thereof. Anhydrate may be produced by crystallisation from a solvent system which is substantially free of water (which may have been dried, and/or may be dried during the crystallisation process).
20 However, crystalline anhydrate material (e.g. of Compound A) may also be prepared from water or water/ethanol mixtures.

 Compounds of the invention that are anhydrates typically contain no more than 2%, particularly 1%, more particularly 0.5% and more particularly 0.2% (w/w) water, whether such water is bound (crystal water or otherwise) or not.

25 The crystalline isopropanol solvate may be prepared as described herein by crystallising (for example, Compound B) from a solvent system comprising isopropanol, or a combination of isopropanol and one or more other suitable solvents.

 Compounds of the invention may be isolated using techniques which are well known to those skilled in the art, for example decanting, filtering or centrifuging.

30 Compounds of the invention may be dried using standard techniques. It will be appreciated by the skilled person that drying temperature and drying time may affect the



- 8 -

solid state properties of compounds that are in the form of solvates (e.g. desolvation may occur at elevated temperatures and/or reduced pressure).

When compounds of the invention are crystallised, or recrystallised, as described herein, the resultant compound is in a form which has the improved chemical and/or solid
5 state stability mentioned herein.

The crystalline forms of the compounds of the invention may be readily characterised using X-ray powder diffraction (XRPD) methods, for example as described hereinafter. Standard DSC and TGA techniques may also be used.

10 **Pharmaceutical Preparations and Medical Uses**

In accordance with the invention, the crystalline forms of the invention may be administered orally, intravenously, subcutaneously, buccally, rectally, dermally, nasally, tracheally, bronchially, by any other parenteral route, or *via* inhalation, in the form of a pharmaceutical preparation comprising the compound of the invention in a
15 pharmaceutically acceptable dosage form. However we prefer that the compound of the invention is a form which is suitable for oral administration.

Depending on the disorder, and the patient to be treated, as well as the route of administration, the crystalline forms of the invention may be administered at varying doses (see below).

20 The crystalline forms of the invention may be further processed before formulation into a suitable pharmaceutical formulation, for example they may be milled or ground into smaller particles.

According to a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical formulation including a crystalline form of the invention in admixture with a
25 pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The amount of crystalline compound of the invention which is employed in such a formulation will depend on the condition, and patient, to be treated, as well as the crystalline form(s) which is/are employed, but can be determined non-inventively.

According to a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical
30 formulation including a compound of the invention in an immediate release formulation as described in International patent application WO 03/101423, the relevant disclosure of which document is hereby incorporated by reference.

- 9 -

The term "immediate release" pharmaceutical formulation includes any formulation in which the rate of release of drug from the formulation and/or the absorption of drug, is neither appreciably, nor intentionally, retarded by galenic manipulations. In the present case, immediate release may be provided for by way of an appropriate pharmaceutically acceptable diluent or carrier, which diluent or carrier does not prolong, to an appreciable extent, the rate of drug release and/or absorption. Thus, the term excludes formulations which are adapted to provide for "modified", "controlled", "sustained", "prolonged", "extended" or "delayed" release of drug.

In this context, the term "release" includes the provision (or presentation) of drug from the formulation to the gastrointestinal tract, to body tissues and/or into systemic circulation. For gastrointestinal tract release (in a fasting state), the release is under pH conditions such as pH = 1 to 3, especially at, or about, pH = 1. In one aspect of the invention a formulation as described herein with Compound A or B in crystalline form (hereinafter "Compound A or B") releases drug under a range of pH conditions. In another aspect of the invention a formulation as described herein with Compound A or B (in crystalline form) releases drug under pH conditions such as pH = 1 to 3, especially at, or about, pH = 1. Thus, formulations of the invention may release at least 70% (particularly 80%) of active ingredient within 4 hours, such as within 3 hours, particularly 2 hours, more particularly within 1.5 hours, and especially within an hour (such as within 30 minutes), of administration, whether this be oral or parenteral.

The formulations of the invention may be formulated in accordance with a variety of known techniques, for example as described by M. E. Aulton in "*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*" (1988) (Churchill Livingstone), the relevant disclosures in which document are hereby incorporated by reference.

Formulations of the invention may be, or may be adapted in accordance with standard techniques to be, suitable for peroral administration, for example in the form of an immediate release tablet, an immediate release capsule or as a liquid dosage form, comprising active ingredient. These formulation types are well known to the skilled person and may be prepared in accordance with techniques known in the art.

Suitable diluents/carriers (which may also be termed "fillers") for use in peroral formulations of the invention, for example those in the form of immediate release tablets, include monobasic calcium phosphate, dibasic calcium phosphate (including dibasic calcium phosphate dihydrate and dibasic calcium phosphate anhydrate), tribasic calcium phosphate, lactose, microcrystalline cellulose, silicified microcrystalline cellulose, mannitol, sorbitol, starch (such as



- 10 -

maize, potato or rice), glucose, calcium lactate, calcium carbonate and the like. Particular diluents/carriers include dibasic calcium phosphate and microcrystalline cellulose, which may be used alone or in combination with another diluent/carrier such as mannitol.

A formulation of the invention in the form of an immediate release tablet may comprise one or more excipients to improve the physical and/or chemical properties of the final composition, and/or to facilitate the process of manufacture. Such excipients are conventional in the formulation of immediate release formulations for peroral drug delivery, and include one or more of the following: one or more lubricants (such as magnesium stearate, stearic acid, calcium stearate, stearyl alcohol or, particularly, sodium stearyl fumarate); a glidant (such as talc or a colloidal silica); one or more binders (such as polyvinylpyrrolidone, microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol (PEG), a polyethylene oxide, a hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) of a low molecular weight, a methylcellulose (MC) of a low molecular weight, a hydroxypropylcellulose (HPC) of a low molecular weight, a hydroxyethylcellulose (HEC) of a low molecular weight, a starch (such as maize, potato or rice) or a sodium carboxymethyl cellulose of a low molecular weight; (particular binders are polyvinylpyrrolidone or a HPMC of a low molecular weight); one or more pH controlling agents (such as an organic acid (for example citric acid) or an alkali metal (for example sodium) salt thereof, an oxide of magnesium, an alkali or alkaline earth metal (for example sodium, calcium or potassium sulphate, metabisulphate, propionate or sorbate); one or more disintegrant (for example sodium starch glycollate, a crosslinked polyvinylpyrrolidone, a crosslinked sodium carboxymethyl cellulose, a starch (such as maize, potato or rice) or an alginate); a colourant, a flavouring, a tonicity-modifying agent, a coating agent or a preservative.

It will be appreciated that some of the above mentioned excipients which may be present in a final immediate release oral (for example tablet) formulation of the invention may have more than one of the above-stated functions.

In a further aspect of the invention a liquid formulation of the invention is adapted to be suitable for oral administration.

Suitable liquid formulations that are to be administered orally include those in which Compound A or B is presented together with an aqueous carrier, such as water. A formulation of the present invention comprising an aqueous carrier may further comprise one or more excipients, such as an antimicrobial preservative; a tonicity modifier (for example sodium chloride, mannitol or glucose); a pH adjusting agent (for example a common inorganic acid or base, including hydrochloric acid or sodium hydroxide); a pH controlling agents (that is, a buffer; for example

21





tartaric acid, acetic acid or citric acid); a surfactant (for example Sodium dodecyl sulphate (SDS) or SolutolTM); a solubiliser which serves to help solubilise the active ingredient (for example ethanol, a polyethylene glycol or hydroxypropyl- β -cyclodextrin or polyvinyl chloride (PVP)); or an antioxidant.

5 Liquid oral formulations may be in the form of suspensions of active ingredient in association with an aqueous solvent or, more particularly aqueous solutions (that is, solutions of active compound including water as a solvent). In this context, the term "aqueous solution" includes formulations in which at least 99% of active ingredient is in solution at above 5°C and atmospheric pressure, and the term "suspension" means that
10 more than 1% of active ingredient is not in solution under such conditions. Typical dispersion agents for suspensions are hydroxypropyl methylcellulose, AOT (dioctylsulfosuccinate), PVP and SDS. Other alternatives may be possible.

In another aspect the present invention provides a liquid oral formulation comprising Compound A or B, water and at least one additional agent. The additional agents include :

- 15 i. polyethylene glycol (PEG) and optionally also ethanol and/or tartaric acid and/or citric acid and/or hydrochloric acid; or
 ii. sodium chloride (which will be dissolved in the formulation), and optionally also ethanol; or
 iii. hydrochloric acid and/or sodium hydroxide to bring the pH to a suitable value (particularly in the range 3 – 8); or
20 iv. DMA (dimethyl acetamide) and optionally also a medium chain triglyceride (such as miglyol); or
 v. a β -cyclodextrin (such as hydroxypropyl- β -cyclodextrin);
 vi. a tonicity modifier such as sodium chloride and/or mannitol.

25 In a further aspect the present invention provides an oral solution comprising a Compound A or B, water and at least one additional agents as recited in (i) to (vi) above.

In another aspect the invention provides an aqueous formulation of Compound A or B comprising a solubilising agent such as a polyethylene glycol, β -cyclodextrin (such as hydroxypropyl- β -cyclodextrin), sorbitol or ethanol.



- 12 -

In a further aspect the present invention provides an oral solution formulation comprising Compound A or B and ethanol. This formulation can further comprise a medium chain triglyceride (such as miglyol).

5 In a still further aspect the present invention provides an oral solution formulation comprising a compound of formula (I) and DMA. This formulation can further comprise a medium chain triglyceride (such as miglyol).

In a further aspect of the invention a formulation of the invention is adapted to be suitable for parenteral administration. The term "parenteral" includes any mode of administration that does not comprise peroral administration to the gastrointestinal tract and includes administration
10 subcutaneously, intravenously, intraarterially, transdermally, intranasally, intrabuccally, intracutaneously, intramuscularly, intralipomateously, intraperitoneally, rectally, sublingually, topically, by inhalation, or by any other parenteral route.

Suitable formulations of the invention that are to be administered parenterally include those in which Compound A or B is presented together with an aqueous carrier, such as water.

15 A formulation of the present invention comprising an aqueous carrier may further comprise one or more excipients, such as an antimicrobial preservative; a tonicity modifier (for example sodium chloride, mannitol or glucose); a pH adjusting agent (for example a common inorganic acid or base, including hydrochloric acid or sodium hydroxide); a pH controlling agents (that is, a buffer; for example tartaric acid, acetic acid or citric acid); a surfactant (for example sodium
20 dodecyl sulphate (SDS) or SolutolTM); a solubiliser which serves to help solubilise the active ingredient (for example ethanol, a polyethylene glycol or hydroxypropyl- β -cyclodextrin or polyvinyl chloride (PVP)); or an antioxidant.

Parenteral formulations may be in the form of suspensions of active ingredient in association with an aqueous solvent or, more particularly aqueous solutions (that is, solutions of active compound
25 including water as a solvent). In this context, the term "aqueous solution" includes formulations in which at least 99% of active ingredient is in solution at above 5°C and atmospheric pressure, and the term "suspension" means that more than 1% of active ingredient is not in solution under such conditions. Typical dispersion agents for suspensions are hydroxypropyl methylcellulose, AOT, PVP and SDS, but other alternatives are possible.

30 The number of excipients employed in the peroral and parenteral formulations of the invention depends upon many factors, such as the nature and amount of active ingredient present, and the amount of diluent/carrier (aqueous solvent or otherwise) that is included.

- 13 -

In another aspect the present invention provides a parenteral formulation comprising a Compound A or B, water and at least one additional agents. The additional agents include:

- i. polyethylene glycol (PEG) and optionally also ethanol and/or tartaric acid and/or hydrochloric acid; or
- 5 ii. sodium chloride (which will be dissolved in the formulation), and optionally also ethanol; or
- iii. hydrochloric acid and/or sodium hydroxide to bring the pH to a suitable value (particularly in the range 3.5-8); or
- iv. DMA (dimethyl acetamide) and optionally also a medium chain triglyceride (such as miglyol); or
- 10 v. a β -cyclodextrin (such as hydroxypropyl- β -cyclodextrin);
- vi. a tonicity modifier such as sodium chloride and/or mannitol.

In a further aspect the present invention provides an injectable solution comprising a Compound A or B, water and at least one additional agents as recited in (i) to (vi) above.

In another aspect the invention provides an aqueous formulation of Compound A or B comprising a solubilising agent such as a polyethylene glycol, β -cyclodextrin (such as hydroxypropyl- β -cyclodextrin), sorbitol or ethanol.

In a further aspect the present invention provides a parenteral formulation comprising Compound A or B and ethanol. This formulation can further comprise a medium chain triglyceride (such as miglyol).

In a still further aspect the present invention provides a parenteral formulation comprising a compound of formula (I) and DMA. This formulation can further comprise a medium chain triglyceride (such as miglyol).

In a still further aspect the present invention provides a solid formulation comprising microcrystalline cellulose and polyvinyl pyrrolidone (PVP); or comprising microcrystalline cellulose and sodium starch glycollate.

Formulations of the invention, such as parenteral formulations, comprising salts may be prepared by addition of diluent/carrier to the appropriate pre-prepared salt.

Compositions including active ingredient may also be provided in solid form suitable for use in the preparation of a formulation of the invention (for example a solution, such as an aqueous



solution, for example for parenteral administration) *ex tempore*. Such compositions may be in the form of a solid comprising active ingredient, optionally in the presence of one or more further excipients as hereinbefore defined and, optionally, up to 10% (w/w) of diluent and/or carrier as hereinbefore defined, which compositions are hereinafter referred to as "the solid compositions of the invention".

Solid compositions of the invention may be made by removal of diluent/carrier (for example solvent) from a formulation of the invention, or a concentrated formulation of the invention, which may for example be in the form of a solution, such as an aqueous solution.

In another aspect the present invention provides an orally administerable, immediate release formulation comprising Compound A or B, a carrier (such as microcrystalline cellulose), a disintegrant (such as sodium starch glycolate), a binder (such as polyvinyl pyrrolidone) and a lubricant (such as sodium stearyl fumarate). Such a formulation may also comprise an additional carrier (or filler) such as mannitol.

Formulations of the invention that are in the form of immediate release tablets may be prepared by bringing active ingredient into association with diluent/carrier using standard techniques, and using standard equipment, known to the skilled person, including wet or dry granulation, direct compression/compaction, drying, milling, mixing, tableting and coating, as well as combinations of these processes, for example as described hereinafter. In one aspect of the invention, acid addition salts of compounds of formula (I) in crystalline form are formulated in tablets.

There is thus provided a process for the formation of a solid composition suitable for use in the preparation of a formulation of the invention (for example a solution, such as an aqueous solution) *ex tempore*, which process comprises removal of diluent/carrier (for example solvent) from a formulation of the invention, or a concentrated formulation of the invention.

Solvent may be removed by way of a variety of techniques known to those skilled in the art, for example evaporation (under reduced pressure or otherwise), freeze-drying, or any solvent removal (drying) process that removes solvent (such as water) while maintaining the integrity of the active ingredient. An example of drying is freeze-drying.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a freeze-dried (lyophilised) solid composition of the invention.

In the preparation of solid compositions of the invention, the skilled person will appreciate that appropriate additional excipients may be added at a suitable stage prior to removal of

- 15 -

diluent/carrier. For example, in the case of aqueous solutions, pH may be controlled and/or adjusted as hereinbefore described. Furthermore, an appropriate additional excipient may be added with a view to aiding the formation of a solid composition of the invention during the process of diluent/carrier removal (for example mannitol, sucrose, glucose, mannose or trehalose).

5 A solid composition of Compound A or B, thus includes a composition in which the solvent (for example water) content, other than a solvent of crystallization, is no more than 10%, such as less than 2% unbound solvent, such as water.

Formulations of the invention may be sterilised, for example by sterile filtration or autoclavation, and/or filled into primary packages, such as vials, cartridges and pre-filled syringes.

10 Such processing steps may also take place prior to drying to form a solid composition of the invention.

Before administration, the dried solid composition may be reconstituted and/or diluted in, for instance, water, physiological saline, glucose solution or any other suitable solution.

The amount of diluent/carrier in an oral (for example immediate release tablet) formulation
15 of the invention depends upon many factors, such as the nature and amount of the active ingredient that is employed and the nature, and amounts, of any other constituents (for example further excipients) that are present in the formulation, but is typically up to 40% (w/w), particularly up to 30%, more particularly up to 20%, and particularly up to 10% (w/w) of the final composition. The amount of additional excipients in such an oral formulation of the invention also depends upon
20 factors, such as the nature and amount of the active ingredient that is employed, as well as the nature, and amounts, of any other constituents (for example diluents/carriers and/or other further excipients) that are present in the formulation, but, for lubricants and glidants is typically up to 5% (w/w), and for binders and disintegrants is typically up to 10% (w/w) of the final composition.

The formulations of the invention are administered to mammalian patients (including
25 humans), and according to a further aspect of the invention there is thus provided a formulation of the invention for use as a pharmaceutical.

According to a further aspect of the invention, there is provided a pharmaceutical formulation including a compound of the invention in a modified release formulation as described in International patent application WO 03/101424, the relevant disclosure of which document is hereby
30 incorporated by reference.

The term "modified release" pharmaceutical composition will be well understood by the skilled person to include any composition/formulation in which the onset and/or rate of release of drug is

- 16 -

altered by galenic manipulations, and thus includes the definition provided in the *United States Pharmacopeia* (USP XXII) at pages xliii and xliv of the preface/preamble part, the relevant disclosure in which document is hereby incorporated by reference.

In the present case, modified release may be provided for by way of an appropriate
5 pharmaceutically-acceptable carrier, and/or other means, which carrier or means (as appropriate) gives rise to an alteration of the onset and/or rate of release of active ingredient. Thus, the term will be understood by those skilled in the art to include compositions which are adapted (for example as described herein) to provide for a "sustained", a "prolonged" or an "extended" release of drug (in which drug is released at a sufficiently retarded rate to produce a therapeutic response over a
10 required period of time, optionally including provision for an initial amount of drug being made available within a predetermined time following administration to cause an initial desired therapeutic response); compositions which provide for a "delayed" release of drug (in which the release of drug is delayed until a specific region of the gastrointestinal tract is reached, following which drug release may be either pulsatile or further modified as indicated above); as well as so-called "repeat action" compositions (in which one dose of drug is released either immediately or
15 some time after administration and further doses are released at a later time).

We prefer that the compositions of the invention provide for a delayed release or, more particularly, a sustained (that is prolonged or extended) release of drug over a period of time. More particular compositions of the invention may be adapted (for example as described herein) to
20 provide a sufficient dose of drug over the dosing interval (irrespective of the number of doses per unit time) to produce a desired therapeutic effect. Release may be uniform and/or constant over an extended period of time, or otherwise.

Compositions of the invention may, for example, be in the form of one or more the following, all of which are well known to those skilled in the art:

- 25 (a) Coated pellets, tablets or capsules, which may be designed to release at least some of the drug when the formulation in question reaches a particular region of the gastrointestinal tract. Such tablets may, for example be provided with some form of gastro-resistant coating, such as an enteric coating layer, providing for release of at least part of the drug present in the formulation in a specific part of the gastrointestinal tract, such as the intestinal regions.
- 30 (b) Multiple unit or multiparticulate systems, which may be in the form of microparticles, microspheres or pellets comprising drug (which multiple units/multiparticulates may provide for gradual emptying of the formulation containing drug from the stomach into the duodenum

26

- 17 -

and further through the small and large intestine while releasing drug at a pre-determined rate).

- (c) Formulations comprising dispersions or solid solutions of active compound in a matrix, which may be in the form of a wax, gum or fat, or, particularly, in the form of a polymer, in which drug release takes place by way of gradual surface erosion of the tablet and/or diffusion.
- (d) Systems which comprise a bioadhesive layer, which layer may provide for prolonged retention of composition of the invention in a particular region of the gastrointestinal tract (for example the stomach). This includes floating or sinking systems (that is low and high density systems, respectively), as well as so-called "volume-enlarging" systems.
- (e) So-called "pendent" devices, in which drug is attached to an ion exchange resin, which provides for gradual release of drug by way of influence of other ions present in the gastrointestinal tract, for example, the acid environment of the stomach.
- (f) Devices in which release rate of drug is controlled by way of its chemical potential (for example the Osmotic Pump).
- (g) Systems in which drug is released by diffusion through membranes, including multilayer systems.
- (h) Devices that act in accordance with an external signal, to release a small amount of drug.
- (i) Active, self-programmed systems, which may contain a sensing element, which element responds to a particular biological environment to modulate drug delivery.
- (j) Silastic controlled release depots, which release drug as a function of diffusion of water and/or gastrointestinal fluids into the device *via* an entry/exit port, resulting in dissolution and subsequent release of drug.

The above principles are discussed at length in prior art references including *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 6, 57 (1984); *Medical Applications of Controlled Release*, Vol II, eds. Langer and Wise (1984) Boca Raton, Florida, at pages 1 to 34; *Industrial Aspects of Pharmaceuticals*, ed. Sandel, Swedish Pharmaceutical Press (1993) at pages 93 to 104; and pages 191 to 211 of "*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*", ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone); as well as the references cited in the above-mentioned documents, the disclosures in all of which documents are hereby incorporated by reference.

In a further aspect the invention provides a modified release formulation which comprises a gelling matrix. The matrix particularly comprises hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), iota-

- 18 -

carrageenan, sodium dodecyl sulphate (SDS) and/or xanthan gum. More particularly the matrix comprises hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC), iota-carrageenan and/or PEO. The HPMC may be one or a mixture of two or more HPMCs of different viscosities or molecular weights (as described anywhere below).

5 The invention also provides a modified release formulation comprising one or more HPMCs and one or more further components selected from the group comprising: iota-carrageenan, microcrystalline cellulose, a lubricant (such as sodium stearyl fumarate) or mannitol.

The invention further provides, in a further aspect, a modified release formulation comprising xanthan gum; or comprising iota-carrageenan and PEO (as described below).

10

Suitable modified release formulations may thus be prepared in accordance with standard techniques in pharmacy, as described herein or in the above-mentioned documents, and/or which are well known.

In particular, in compositions of the invention, active ingredient is provided together with a pharmaceutically acceptable carrier. A particular composition of the invention is presented in the form of active ingredient in a polymer matrix.

15 In this respect, in particular the compositions of the invention are provided for oral administration in the form of a so-called "swelling" modified-release system, or a "gelling matrix" modified-release system, in which active ingredient is provided together with a polymer that swells in an aqueous medium (that is a "hydrophilic gelling component"). The term "aqueous medium" is to be understood in this context to include water, and liquids which are, or which approximate to, those present in the gastrointestinal tract of a mammal. Such polymer systems typically comprise hydrophilic macromolecular structures, which in a dry form may be in a glassy, or at least partially crystalline, state, and which swell when contacted with aqueous media.

25 Modified release of drug is thus effected by one or more of the following processes: transport of solvent into the polymer matrix, swelling of the polymer, diffusion of drug through the swollen polymer and/or erosion of the polymer, one or more of which may serve to release drug slowly from the polymer matrix into an aqueous medium.

Thus, suitable polymeric materials (acting as carriers), which may be used as the hydrophilic gelling component of a gelling matrix modified-release composition include those with a molecular weight of above 5000 g/mol, and which either:

30 (a) are at least sparingly soluble in; or

- 19 -

(b) swell when placed in contact with,
aqueous media (as defined hereinbefore), so enabling release of drug from the carrier.

Suitable gelling matrix polymers, which may be synthetic or natural, thus include

5 polysaccharides, such as maltodextrin, xanthan, scleroglucan dextran, starch, alginates, pullulan, hyaluronic acid, chitin, chitosan and the like; other natural polymers, such as proteins (albumin, gelatin etc.), poly-L-lysine; sodium poly(acrylic acid); poly(hydroxyalkylmethacrylates) (for example poly(hydroxyethylmethacrylate)); carboxypolymethylene (for example Carbopol™); carbomer; polyvinylpyrrolidone; gums, such as guar gum, gum arabic, gum karaya, gum ghatti,

10 locust bean gum, tamarind gum, gellan gum, gum tragacanth, agar, pectin, gluten and the like; poly(vinyl alcohol); ethylene vinyl alcohol; poly(ethylene oxide) (PEO); and cellulose ethers, such as hydroxymethylcellulose (HMC), hydroxyethylcellulose (HEC), hydroxypropylcellulose (HPC), methylcellulose (MC), ethylcellulose (EC), carboxyethylcellulose (CEC), ethylhydroxyethylcellulose (EHEC), carboxymethylhydroxyethylcellulose (CMHEC),

15 hydroxypropylmethyl-cellulose (HPMC), hydroxypropylethylcellulose (HPEC) and sodium carboxymethylcellulose (Na CMC); as well as copolymers and/or (simple) mixtures of any of the above polymers. Certain of the above-mentioned polymers may further be crosslinked by way of standard techniques.

For the compositions of the invention in the form of gelling matrix systems, we prefer that the

20 principal swelling polymer that is employed is HPC, maltodextrin, scleroglucan or carboxypolymethylene, more particularly, PEO or xanthan, and, especially, HPMC, as well as copolymers and/or (simple) mixtures of any of these polymers. Iota-carrageenan is an alternative.

When PEO, xanthan and HPMC are employed in (that is, as at least one of the polymers of) the hydrophilic gelling component, preferred molecular weights (that is, weight average molecular

25 weights, as determined by standard techniques, such as osmometry, size-exclusion chromatography with a refraction detector (in which molecular weight is determined by way of standard calibration curves), light scattering and/or ultracentrifuge techniques), for these polymers are in the range 5,000 g/mol up to 200,000,000 g/mol, such as up to 100,000,000 g/mol, particularly up to 25,000,000 g/mol and more particularly up to 20,000,000 g/mol. Mixtures of PEO, xanthan and

30 HPMC polymers with different molecular weights within these ranges may be employed.

Suitable HPMC polymers also include those that produce 2% w/w solutions of polymer in water with viscosities, as measured by standard techniques, such as those described generally in the

- 20 -

United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) at page 2002 *et seq*, as well as, specifically, at pages 843 and 844 (the relevant disclosures in which document are hereby incorporated by reference), of between 3 and 150,000 cps (at 20°C), such as between 10 and 120,000 cps, particularly between 30 and 50,000 cps and more particularly between 50 and 15,000 cps. Mixtures of HPMC polymers with different viscosities within these ranges may be employed, in order, for example, to produce HPMC mixtures which produce solutions as mentioned above with "average" viscosities (i.e. a viscosity for the mixture) within the above-mentioned preferred ranges. Similarly, mixtures of HPMC polymers (with viscosities and/or "average" viscosities within these ranges) with other above-mentioned polymers may be employed. Suitable HPMC polymers include those fulfilling the United States Pharmacopeia standard substitution types 2208, 2906, 2910 and 1828 (see USP XXIV/NF19 for further details). Suitable HPMC polymers thus include those sold under the trademark METHOCELTM (Dow Chemical Corporation) or the trademark METOLOSETM (Shin-Etsu).

Suitable xanthan polymers include those that produce 1% w/w solutions of polymer in water with viscosities, as measured by standard techniques, such as those described generally in the United States Pharmacopeia XXIV (USP XXIV/NF19) at page 2002 *et seq*, as well as, specifically, at pages 2537 and 2538 (the relevant disclosures in which document are hereby incorporated by reference), of between 60 and 2,000 cps (at 24°C), for example between 600 and 1,800 cps and particularly between 1,200 and 1,600 cps. Mixtures of xanthan polymers with different viscosities within these ranges may be employed, in order, for example, to produce xanthan mixtures which produce solutions as mentioned above with "average" viscosities (i.e. a viscosity for the mixture) within the above-mentioned preferred ranges. Similarly, mixtures of xanthan polymers (with viscosities and/or "average" viscosities within these ranges) with other above-mentioned polymers may be employed. Suitable xanthan polymers include those sold under the trademarks XANTURALTM and KELTROLTM (CPKelco), and SATIAXANETM (Degussa, Texturant Systems).

The choice of polymer will be determined by the nature of the active ingredient/drug that is employed in the composition of the invention as well as the desired rate of release. In particular, it will be appreciated by the skilled person, for example in the case of HPMC, that a higher molecular weight will, in general, provide a slower rate of release of drug from the composition. Furthermore, in the case of HPMC, different degrees of substitution of methoxyl groups and hydroxypropoxyl groups will give rise to changes in the rate of release of drug from the composition. In this respect, and as stated above, it may be desirable to provide compositions of the invention in the form of

- 21 -

gelling matrix systems in which the polymer carrier is provided by way of a blend of two or more polymers of, for example, different molecular weights, for example as described hereinafter, in order to produce a particular required or desired release profile.

When in the form of gelling matrix systems, we have also found that rate of release of drug
5 from compositions of the invention may be further controlled by way of controlling the drug:polymer ratio within, and the surface area:volume ratio of, individual compositions (for example tablets) comprising drug and polymer carrier system.

Compositions of the invention, whether in the form of a gelling matrix system or otherwise, may contain one or more further excipients (in addition to the polymer carrier system) to further
10 modify drug release, to improve the physical and/or chemical properties of the final composition, and/or to facilitate the process of manufacture. Such excipients are conventional in the formulation of modified release compositions.

For example, compositions of the invention may contain one or more of the following diluents: calcium phosphate (monocalcium phosphate, dicalcium phosphate and tricalcium
15 phosphate), lactose, microcrystalline cellulose, mannitol, sorbitol, titanium dioxide, aluminium silicate and the like. Particular diluents include microcrystalline cellulose and also mannitol.

Compositions of the invention may contain one or more of the following lubricants: magnesium stearate, sodium stearyl fumarate and the like.

Compositions of the invention may contain a glidant, such as a colloidal silica.

20 Compositions of the invention may contain one or more of the following binders: polyvinylpyrrolidone, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, a polyethylene glycol (PEG), a HPMC of a low molecular weight, a MC of a low molecular weight, a HPC of a low molecular weight and the like. Particular binders include microcrystalline cellulose.

Compositions of the invention may contain one or more of the following pH controlling
25 agents: organic acids (for example citric acid and the like) or alkali metal (for example sodium) salts thereof, pharmaceutically acceptable salts (for example sodium, magnesium or calcium salts) of inorganic acids (such as carbonic acid or phosphoric acid), oxides of magnesium, as well as alkali, and alkaline earth metal (for example sodium, calcium, potassium and the like) sulphates, metabisulphates, propionates and sorbates.

30 Other further excipients may include colourants, flavourings, solubilising agents (such as SDS), coating agents, preservatives, etc.

Combinations of the above-stated further excipients may be employed.

It will be appreciated that some of the above mentioned further excipients, which may be present in the final composition of the invention, may have more than one of the above-stated functions. Moreover, further excipients mentioned above may also function as part of a hydrophilic gelling component in a gelling matrix system.

5 The total amount of further excipients (not including, in the case of gelling matrix systems, the principal polymer carrier(s)) that may be present in the composition of the invention will depend upon the nature of the composition, as well as the nature, and amounts of, the other constituents of that composition, and may be an amount of up to 85%, for example between 0.1 to 75%, such as 0.2 to 65%, particularly 0.3 to 55%, more particularly 0.5 to 45% and especially 1 to 10 40%, such as 2 to 35% w/w. In any event, the choice, and amount, of excipient(s) may be determined routinely (that is without recourse to inventive input) by the skilled person.

In gelling matrix systems, the amount of polymer in the system should be enough to ensure that a sufficient dose of drug is provided over the dosing interval to produce the desired therapeutic effect. Thus, for a gelling matrix system, we prefer that it takes at least 2 hours (particularly at least 15 4 hours, especially at least 6 hours) for 80% (especially 60%) of the initial drug content of the composition to be released to a patient after administration under the test conditions described hereinafter, and particularly over a period of between 8 and 24 hours. Most particularly at least 80% of the initial drug content of the composition is released at a time somewhere between 8 and 24 hours. Suitable amounts of polymer that may be included, which will depend upon *inter alia* the 20 active ingredient that is employed in the composition, any excipients that may be present and the nature of the polymer that is employed, are in the range 5 to 99.5%, for example 10 to 95%, particularly 30 to 80% w/w. In any event, the choice, and amount, of polymer may be determined routinely by the skilled person.

In another particular formulation we prefer that the compounds of the invention are 25 formulated together in a gelling matrix composition comprising iota-carrageenan and one or more neutral gelling polymers.

Iota-carrageenan is particularly present in such a particular preparation at a level of more than 15% by weight. Particular grades of iota-carrageenan include pharmaceutical grade iota-carrageenan (for example, available from FMC Biopolymer), which has a viscosity of not less than 30 5 centipoise (cps), particularly in the range 5-10 cps (for a 1.5% solution warmed to 82°C, after which the viscosity is measured at 75°C with a Brookfield LV viscometer fitted with a #1 spindle running at a speed of 30rpm), and technical grade iota-carrageenan (for example, available from

- 23 -

Fluka Biochemica), which particularly has a viscosity of not less than 14 mPa.s, for a 0.3 % aqueous solution warmed to 20°C, after which the viscosity is measured using a fallingball viscometer, of type Haake, used together with a Lauda thermostat C3 and Hakke Mess-System III, and using gold-coated stainless steel balls of density 7.8 g/cm³.

5 The neutral gelling polymer may be a single, or a mixture of more than one, neutral polymer(s) having gelling properties and having substantially pH-independent solubility. The neutral gelling polymer is, particularly, present in the formulation at a level of more than 10% but particularly more than 20% by weight.

Suitable neutral gelling polymers include polyethylene oxide (PEO), derivatives and members
10 of the PEO family (for example, polyethylene glycol (PEG)), particularly existing naturally in the solid state, of suitable molecular weight or viscosity. If used as a single neutral gelling polymer, a PEO particularly has a MW of ≥ 4 million (4M), corresponding to an aqueous solution viscosity range of 1650-5500 mPa.s (or 1650-5500 cps; measured for a 1% aqueous solution at 25°C, using a Brookfield RVF viscometer, with No. 2 spindle, at 2 rpm). Other examples of suitable PEOs
15 include a PEO of MW around 5 million (5M), corresponding to an aqueous solution viscosity range of 5500 - 7500 mPa.s, or a PEO MW around 8 million (8M), corresponding to an aqueous solution viscosity range of 10000-15000 mPa.s. This range covers the value for typical solution viscosity (in cps) measured at 25°C, quoted for this polymer, in the USP 24/NF 19, 2000 edition, pp. 2285-2286. If PEG is used as a single neutral gelling polymer it particularly has a high molecular weight,
20 for example, a MW of around 20000, corresponding to a viscosity range of 2700-3500 mPa.s (or 2700-3500 cps), measured using a 50% aqueous solution (w/w) at 20°C, using a capillary viscometer (Ubbelohde or equivalent). [Ref: European Pharmacopoeia 3rd Ed., 2000, Supplement, pp. 908-909.]

Other suitable neutral gelling polymers include cellulose derivatives such as
25 hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) or hydroxyethylcellulose (HEC) with suitably high viscosities (for example "HPMC 50 cps", "HPMC 10000 cps", "HPMC 15000 cps", "HEC type HH" or "HEC type H"). When used as a single neutral polymer, hydroxypropylmethyl cellulose polymers like "HPMC 10000 cps" and "HPMC 15000 cps" have, respectively, apparent viscosities of 7500-14000 mPa.s (or 7500 - 14000 cps), and 11250-21000 mPa.s (or 11250-21000 cps), when
30 measured at 20°C with a 2% (w/w) aqueous solution, calculated with reference to the dried substance, using a capillary viscometer (Ubbelohde or equivalent). One type of hydroxyethylcellulose polymer, for example, "Natrosol 250 Pharma, type HH", from Hercules

- 24 -

Incorporated (Aqualon), shows typically a Brookfield viscosity of about 20,000 mPa.s using a Brookfield Synchro-Lectric Model LVF instrument, at the conditions 1% solution concentration, spindle no. 4, spindle speed 30 rpm, factor 200, 25°C (See Natrosol Physical and Chemical Properties booklet, 33.007-E6 (1993), p. 21).

5 Particular formulations that may be mentioned include those in which compound of the invention is formulated together with iota-carageenan and HPMC (10,000 cps) in a 50:50 (wt %) ratio, or together with iota-carageenan and HPMC (50 cps) & HPMC (10,000 cps) in a 35:60:5 (wt %) ratio, or together with iota-carageenan and PEO 4M in a 50:50 (wt %) ratio. Particular additional excipients in such formulations include lubricants, such as sodium stearyl fumarate.

10 In one aspect the invention provides a non-injectable formulation of the invention comprising Compound A or B; an HPMC and a lubricant (such as sodium stearyl fumarate). In a further aspect the formulation may comprise a mixture of 2 or more HPMCs of different viscosities (such as 10,000cps and 50 cps). Further, the formulation may additionally comprise a solubilising agent [such as sodium dodecyl sulphate (SDS), sodium lauryl sulphate or polyoxyl 40 hydrogenated castor oil].

15 Suitable amounts of active ingredient in the compositions of the invention, whether in the form of gelling matrix systems or otherwise, depend upon many factors, such as the nature of that ingredient (free base/salt etc), the dose that is required, and the nature, and amounts, of other constituents of the composition. However, they may be in the range 0.5 to 80%, for example 1 to 75%, such as 3 to 70%, particularly 5 to 65%, more particularly 10 to 60% and especially 15 to 20 55% w/w. In any event, the amount of active ingredient to be included may be determined routinely by the skilled person.

A typical daily dose of Compound A or B is in the range 0.001 to 100 mg/kg body weight of free base, irrespective of the number of individual doses that are administered during the course of that day. A particular daily dose is in the range 20-600 mg.

25 Compositions of the invention such as those described hereinbefore may be made in accordance with well known techniques such as those described in the references mentioned hereinbefore. Compositions of the invention that are in the form of gelling matrix systems may be prepared by standard techniques, and using standard equipment, known to the skilled person, including wet or dry granulation, direct compression/compaction, drying, milling, mixing, 30 tableting and coating, as well as combinations of these processes, for example as described hereinafter.

- 25 -

Although compositions of the invention are particularly adapted to be administered orally, their use is not limited to that mode of administration. Parenteral modified release compositions of the invention, which may include systems that are well known to those skilled in the art, such as those based upon poloxamers, biodegradable microspheres, liposomes, suspensions in oils and/or emulsions, may be prepared in accordance with standard techniques, for example as described by Leung *et al* in "*Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications*" (*Drugs and the Pharmaceutical Sciences*; vol. 29), 2nd edition, eds. Robinson and Lee, Dekker (1987) at Chapter 10, page 433, the disclosure in which document is hereby incorporated by reference.

The compositions of the invention may be dosed once or more times daily (particularly once, but no more than twice, daily), irrespective of the number of individual units (formulations/compositions) that are administered as part of one "dose".

The formulations of the invention are administered to mammalian patients (including humans) and according to a further aspect of the invention there is thus provided a formulation of the invention for use as a pharmaceutical.

The compounds of the invention are useful because they are metabolised in the body following administration to form compounds which possess pharmacological activity. They are therefore indicated as pharmaceuticals, and in particular as prodrugs of pharmacologically-active compounds.

In particular, the compounds of the invention are metabolised in the body to form potent inhibitors of thrombin, for example as demonstrated in the tests described in WO 02/44145. The compounds of the invention are expected to be useful in the treatment of conditions where inhibition of thrombin is required or desirable, including those described in WO 02/44145, the disclosure in which document is hereby incorporated by reference. Example 46 of WO 02/44145 discloses that the compound of Example 3 of WO 02/44145 (i.e. Compound C disclosed herein) was tested in Test A of WO 02/44145 and found to exhibit IC₅₀TT values of less than 0.02 μ M. Example 47 of WO 02/44145 discloses that the compound of Example 3 of WO 02/44145 (i.e. Compound C disclosed herein) was tested in Test D of WO 02/44145 and found to exhibit an IC₅₀ APTT value of less than 1 μ M. Compound C is formed by metabolism (in-vivo) of the compounds of the present invention.

Suitable doses of a compound of the invention in the therapeutic and/or prophylactic treatment of mammalian, especially human, patients are in the range 2 to 600

- 26 -

mg (particularly in the range 20 to 500 mg) per day at peroral administration, and 1 to 100 mg per day at parenteral administration and/or 0.003 to 60 mg/kg, particularly 0.03 to 15 mg/kg, body weight per day at peroral administration and 0.0015 to 30 mg/kg, particularly 0.015 to 7.5 mg/kg, body weight at parenteral administration.

5 According to a further aspect of the invention there is provided a method of treatment of a condition where inhibition of thrombin is required or desired, which method includes administering a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a patient in need of such treatment. For the avoidance of doubt, by "treatment" we include the therapeutic treatment, as well as the prophylaxis, of a condition (such as
10 cardiovascular disorders including venous thrombosis, pulmonary embolism, arterial thrombosis, systemic embolism and atrial fibrillation). Also provided is a method of administering compound C by administering a compound of the invention, and a method of using a compound of the invention to administer compound C.

 Also provided is a compound of the invention for use as a pharmaceutical, in
15 particular for use in treating a cardiovascular disorder such as venous thrombosis, pulmonary embolism, arterial thrombosis, systemic embolism or atrial fibrillation.

 The compounds of the invention have the advantage that they are in a form which provides for improved ease of handling. Further, the compounds of the invention have the advantage that they may be produced in forms which have improved chemical and solid
20 state stability (including lower hygroscopicity). Thus, the compounds may be stable when stored over prolonged periods.

 Compounds of the invention may also have the advantage that they may be crystallised in good yields, in a higher purity, more conveniently and/or at a lower cost than forms of Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) or Ph(3-Cl)(5-
25 OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) prepared previously.

 According to a further aspect of the invention there is provided a compound obtainable by any of the processes or Examples described herein.

- 27 -

Examples

The invention is illustrated, but in no way limited, by the following Examples and with reference to the enclosed Figures.

The following abbreviations may be used:

5

Aze = (*S*)-azetidine-2-carboxylate (unless otherwise specified)

Boc = *tert*-butoxycarbonyl

CBA = *para*-cyano-benzylamine

Pab = *para*-amidinobenzylamino

10

EDC = 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride

TBTU = [*N,N,N',N'*-tetramethyl-*O*-(benzotriazol-1-yl)-uronium
tetrafluoroborate]

SMB = simulated moving bed chromatography system

15

General Procedures

X-ray powder diffraction analysis (XRPD) was performed on samples prepared according to standard methods, for example those described in Giacovazzo, C. *et al* (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; or Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York. X-ray analyses were performed using a Siemens D5000 diffractometer and/or a Philips X'Pert PRO. Some samples were also prepared by stirring the precipitation to
25 create a slurry and then, using a Pasteur pipette, withdrawing approximately 0.2 ml of this and putting it on a Silicon Zero Background Holder. This slurry was then analysed in a standard way, both as wet and subsequently also when dried. Samples prepared in this way are more prone to "preferred orientation effects" than those prepared using a dry sample, by the standard methods.

30

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed using a Mettler DSC820 or a Perkin Elmer DSC7 instrument, according to standard methods, for example those

UX

- 28 -

described in Höhne, G. W. H. *et al* (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin.

Thermogravimetric analysis (TGA) was performed using a Mettler Toledo TGA850 or a Perkin Elmer TGA7 instrument.

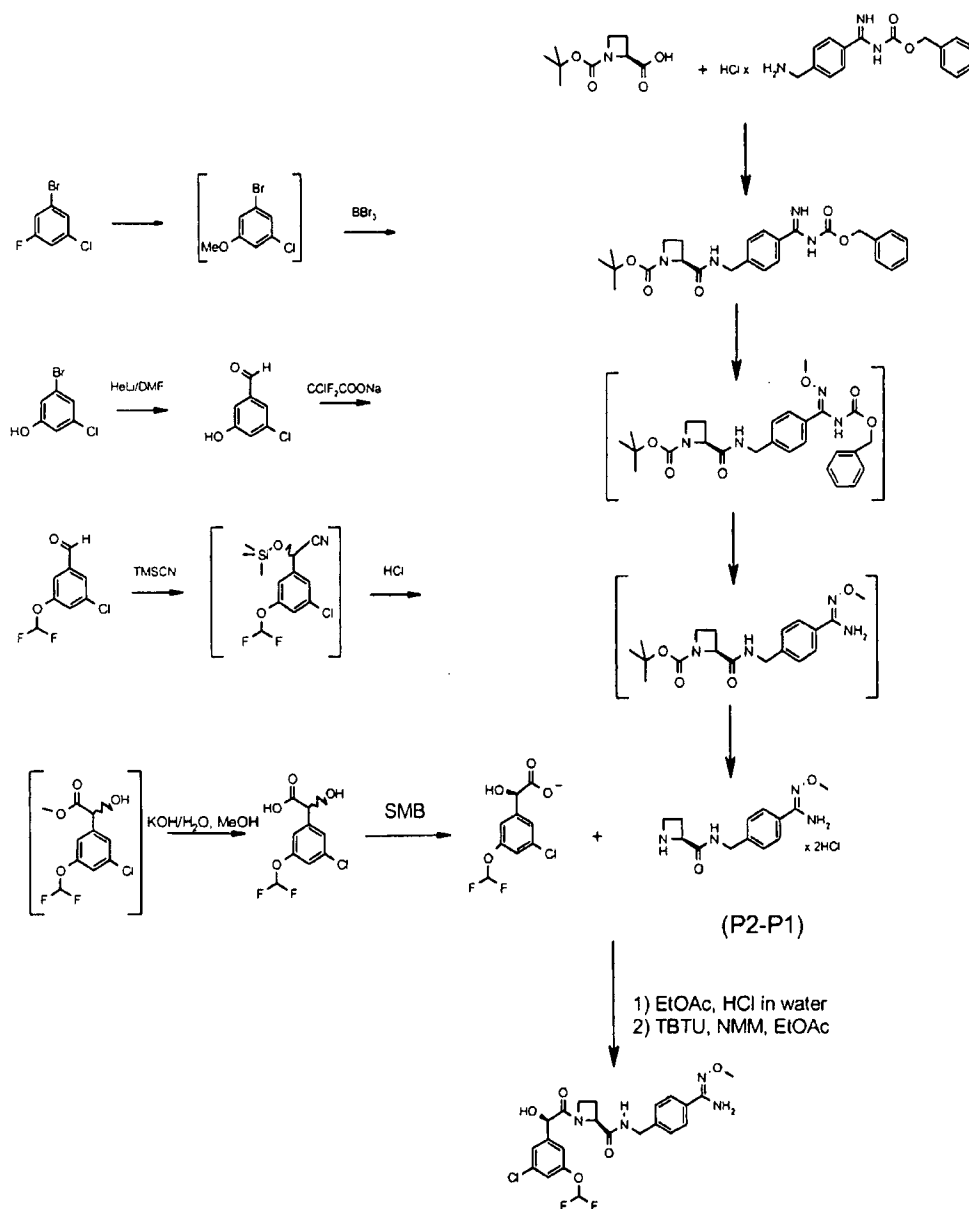
5 Forms prepared in accordance with the Examples below showed “essentially” the same XRPD diffraction patterns and/or DSC and/or TGA thermograms as other Examples disclosed below, when it was clear from the relevant patterns/thermograms (allowing for experimental error) that the same crystalline form had been formed. Thus, DSC onset temperatures may vary in the range $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (e.g. $\pm 2^{\circ}\text{C}$), and XRPD distance values may vary
10 in the range ± 2 on the last decimal place. It should be noted that some XRPD samples exhibited such strong preferred orientation effects that the intensity of some peaks were completely attenuated whereas others were much enhanced. The diffractograms shown in the Figures are of the type showing less preferred orientation effects.

15 **Preparation of starting materials**

Amorphous Compound A and amorphous Compound B may be prepared as described, for example, according to the procedures described in WO 02/44145 (relevant sections of which are hereby incorporated by reference). Relevant starting materials and intermediates may be obtained, for example, as described in relevant sections of
20 WO/054168 and WO 06/090153 (relevant sections of which are also hereby incorporated by reference).

Amorphous Compound A can be prepared according to the following general scheme 1...

- 29 -



Scheme 1

5

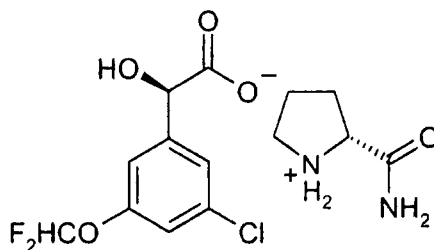
The final coupling was also performed in dichloromethane solvent at approximately 22°C using DIPEA and TBUTU (substituted mandelic acid: 1.08 kg (4.16 mol); (P2-P1): 1.40 kg (4.16 mol); dichloromethane: 16.5 L; DIPEA: 2.1 L (12.27 mol); TBUTU: 1.37 kg (4.16 mol)). Work-up was by EtOAc addition (22 L), concentration in vacuo and

Wg

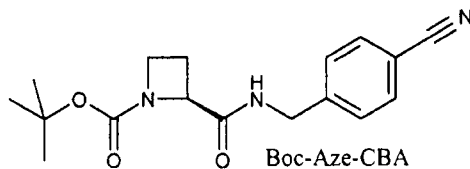
- 30 -

extraction using water (17 L + 17.5 L + EtOAc 16 L) and washing with half-saturated sodium carbonate solution (8.5 L). The crude material was purified by chromatography using a column packed with SiO₂ (conditioned with eluant - dichloromethane/methanol : 20/1) and eluted with the dichloromethane/methanol : 20/1 eluant. After concentration in vacuo of combined product fractions the residue was dissolved in methanol, filtered, concentrated and dried.

Amorphous Compound B can be prepared by coupling 3-chloro-5-difluoromethoxy mandelic acid (prolinamide salt – see structure below) to Aze-CBA.hydrochloride salt (which can be prepared by deprotecting Boc-Aze-CBA – see structure below).



3-chloro-5-difluoromethoxy mandelic acid (prolinamide salt)



Boc-Aze-CBA

15

The coupling has been performed as follows...

3-Chloro-5-difluoromethoxy mandelic acid prolinamide salt (5.699 kg, 15.54 mol) was added to EtOAc (28.5 L) at below 7°C and then HCl (3.6 %, 28 L) added whilst keeping the temperature below 5°C. After stirring for 35 minutes, the layers were separated and the aqueous layer extracted using EtOAc (27 L). Both organic layers were combined, filtered over MgSO₄ (2.1 kg) and washed with EtOAc (16 L). To the dried organic layer was added Aze-CBA.HCl (3.91 kg, 15.54 mol) at below 22°C; DIPEA: 8 L (46.62 mol) and TBTU: 7.49 kg (23.31 mol) and the mixture stirred for approximately 17 hours at approximately 22°C.

25

The mixture was washed with water (2x29L), 2xNa₂CO₃ (27L+29.5 L), 2xHCl (3.6 %; 29L + 28.6 L), 2xNaCl (12 %; 28.2L + 28.5 L) then during extraction with NaCl (23.1 %; 2L). Washing was repeated with NaHCO₃ (7.4 %; 2L) and NaCl (12 %; 28L) then during extraction with NaCl (23.1 %; 3 L). To the organic volume (37 L) was added EtOAc (18L) and 20 L distilled off. Methylcyclohexane (35 L) was added, the mixture cooled to 3°C, filtered after approximately 16.5 hours and the filter cake washed with EtOAc/methyl cyclohexane (1/1; 6 L of each) to give 5.147 kg of solid product.

Amorphous Compound B can then be obtained by converting the cyano group of the 3-chloro-5-difluoromethoxy mandelic acid-Aze-CBA coupled product to the required hydroxyl-amidine function by use of NH₂OH.HCl and Hunig's base (or DIPEA or triethylamine) in ethanol (at a temperature below 2°C).

In particular, this reaction has been performed as follows...

Hydroxylamine hydrochloride (1.49 kg, 21.53 mol) was added to a mixture of the 3-chloro-5-difluoromethoxy mandelic acid-Aze-CBA coupled product (3.229 kg, 7.18 mol) in ethanol (21 L) at approximately 2°C. DIPEA (3.7 L, 21.62 mol) was added and the mixture stirred for approximately 46 hours at approximately 2°C.

Work-up was by addition of acetone (1.32 L, 17.95 mol) at below 5°C and EtOAc (61 L) and water (61 L). The separated organic layer was extracted with water (25 L) and NaCl solution (23.1 %, 5 L) used during the extraction. Solvent (30 L) was distilled off and then EtOAc (11 L) added. More solvent was distilled off and MeOH (5 L) added. Final distillation yielded 3.378 kg of solid product.

The product was purified by mixing with iso-propanol, refluxing for approximately 4 hours, cooling and filtering. Finally, the solid was suspended in methanol and evaporated, followed by use of ethyl acetate solvent & evaporation.

Summary of Figures

Crystals obtained as described herein were analyzed by XRPD and the results are tabulated below (RI represents relative intensity) and are shown in the respective Figures.

Figure 1 shows the XRPD-diffractogram of crystalline anhydrate of Compound A.

Table 1 directly below shows the most significant peaks in the XRPD-diffractogram of crystalline anhydrate of Compound A.

A number of weak and very weak peaks have been omitted. RI-values in parenthesis show how the peak is affected by preferred orientation effects. Due to preferred orientation effects some of the weak omitted peaks may become more significant.

d-value/Å	RI	d-value/Å	RI
15.2	m	4.23	s (m)
10.8	m	3.98	s (vs)
6.8	m	3.79	w
6.0	m	3.62	w (vw)
5.4	w (vs)	3.57	w (m)
5.2	s	3.43	m (vw)
4.79	s (vs)	3.20	m (w)
4.46	w (vw)	3.10	w
4.37	m (vw)		

10

Figure 2 shows the XRPD-diffractogram of crystalline anhydrate of Compound B.

Table 2 directly below shows the most significant peaks in the XRPD-diffractogram of crystalline anhydrate of Compound B.

A number of weak and very weak peaks have been omitted.

d-value/Å	RI	d-value/Å	RI
10.8	w	4.41	s
9.4	w	4.08	m
8.8	w	3.94	vs

15

- 33 -

7.2	w	3.83	m
6.7	w	3.59	s
5.8	w	3.47	m
5.4	m	3.22	m
4.51	m		

Figure 3 shows the XRPD-diffractogram of crystalline 1/3-isopropanolate of Compound B.

Table 3 directly below shows the most significant peaks in the XRPD-diffractogram of crystalline isopropanolate of Compound B.

A number of weak and very weak peaks have been omitted.

d-value/Å	RI	d-value/Å	RI
18.9	w	4.78	m
12.7	m	4.28	s (broad)
11.7	s	4.10	s
9.6	m	3.97	s
8.5	m	3.91	m
6.4	s	3.82	m
5.0	w		

Abbreviations

vs = very strong; s = strong; m = medium; w = weak; vw = very weak; broad = several peaks overlapping.

Particular aspects of the invention include

- (i) The compound $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ anhydrate in crystalline form with an X-ray powder diffraction pattern characterized by peaks with d-values at 5.2 Å, 4.79 Å, 4.23 Å and 3.98 Å.

- (ii) The compound $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$. anhydrate in crystalline form with an X-ray powder diffraction pattern characterized by peaks with d-values at 4.41 Å, 3.94 Å and 3.59 Å.
- 5 (iii) The compound $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)} \cdot 1/3$ isopropanolate in crystalline form with an X-ray powder diffraction pattern characterized by peaks with d-values at 11.7 Å, 6.4 Å, 4.1 Å and 3.97 Å.

Figure 4 shows the release profile of 150mg and 200mg gelling matrix formulations for
10 Example 26.

Example 1: Crystallisation of Compound B

Amorphous Compound B (31.21 mg) was added to a mixture of ethanol/water 20:80 w/w (3.06 g) and the sample was shaken for a couple of hours. As the solid was almost
15 completely dissolved another 10 mg of amorphous Compound B was added and the resulting suspension was left shaking for 5 days. The saturated solution was then decanted off and the solid sample was put in a refrigerator for two hours before it was analysed with XRPD. The sample was now crystalline and the resulting diffractogram is shown in Figure 2. Later the sample was analysed with TGA and DSC. The weight loss between 25 – 110°C
20 was 0.13 % and the DSC thermogram had one endothermic peak at an onset temperature of 170°C and an enthalpy of 106 J/g.

Example 2: Crystallisation of Compound B

Amorphous Compound B was dissolved in isopropanol and stirred for 2 hours in a closed
25 vessel. During this time crystallization had occurred. The sample was analysed with XRPD and polarized light microscopy and was found to be only partly crystalline. It was therefore left to slurry for two more days, also in a closed vessel. A sample was then withdrawn on a glass filter (porosity 4) and analysed with XRPD. It was now highly crystalline and the XRPD-diffractogram obtained is shown in Figure 3. Analysis with DSC
30 gave one endotherm with peak at 95°C, onset value at 82°C and enthalpy of 127 J/g. TGA analysis gave a weight loss up to 105°C of 8 %. The sample was then dried for 2 days at 22°C in vacuum and re-analysed. The DSC now gave an endothermic peak at 97°C (onset

- 35 -

value = 84 °C) and an enthalpy of 112 J/g. The TGA weight loss below 105°C was now 6.8 %.

Example 3: Crystallisation of Compound A

- 5 2.5 ml of isopropanol was mixed and stirred with amorphous Compound A (75 mg) in a closed vessel. After 17 hours it had crystallised. A small amount of isopropanol was added and stirred to form a slurry, which was then filtered on a glass filter porosity 4. The solid obtained was dried under vacuum at 22°C and crystal formation was verified with polarized light microscopy (by visual inspection of crystals between crossed polarizers).

10

Example 4: Crystallisation of Compound B

- Amorphous Compound B (0.5 g) was mixed with ca. 5 ml isopropanol in a closed vessel. After a few hours a thick precipitate had formed. A couple of mL of isopropanol was added so that stirring was smoother. The precipitation was checked with polarized light microscopy and, as for Example 2 above, it was found that crystals were mixed with amorphous gel. The mixture was stirred over 2 days (also in a closed vessel) and then analysed with polarized light microscopy to show that amorphous areas were gone and the sample was now highly crystalline. A sample was withdrawn on a glass filter with porosity 4 and dried in vacuum at 22°C and subsequently analysed. The DSC thermogram contained one endothermic peak at 95°C (onset = 86°C) with an enthalpy of 64 J/g and the TGA weight loss below 105°C was 7.1 %. The lower enthalpy obtained in this Example compared to that in Example 1 above is a result of baseline effects.

20

Example 5: Crystallisation of Compound A

- 25 Ca. 10 ml of amorphous Compound A in ethyl acetate was evaporated to a gel. To this was added 2 ml of isopropanol plus some seeds of Compound A (from Example 3), and the mixture was left to stir overnight in a closed vessel. The next morning it had crystallized as verified with polarized light microscopy (by visual inspection of crystals between crossed polarizers).

30

Example 6: Larger scale crystallization of Compound A

1 L of amorphous Compound A in ethyl acetate was evaporated to a thick, yellowish gel. To this was added ca. 30 ml isopropanol and the sample was then stirred until it was dissolved. Stirring then continued in a closed vessel and one day later some precipitation
5 was observed. Since the progress was slow some seeds of Compound A (from Example 5), were added and the sample was then left stirred also in a closed vessel. Three days later the mixture had crystallized into a thick solid lump. Ca 50ml + 50ml of isopropanol were added so that the solid could be re-dispersed and filtered onto a glass-filter with porosity 3. The sample was then transferred from the filter to a large glass bowl in which it was dried
10 in vacuum at 50°C for 1 day (the material was taken out and lumps were occasionally crushed manually). The sample was crystalline and had an XRPD-diffractogram very similar to that in Figure 1 (see Example 20). The DSC thermogram contained one endothermic peak at 112°C (onset = 106°C) with a melting enthalpy of 89 J/g and the TGA weight loss below 120°C was 0.1 %.

Example 7: Solubility of Compound A in ethyl acetate

An excess of Compound A from Example 3 above was slurried in ethyl acetate for one day. A proportion of the saturated solution was then withdrawn through a 0.5 micrometer filter to a pre-weighted E-flask. The E-flask was weighed and then opened & evaporated
20 in air, and then dried in vacuum at 40°C until the weight was constant. The weight of the solution, the weight of dry substance, the weight of solvent and the volume of solvent were determined (using the density of ethyl acetate at 22°C = 0.90 g/ml).

The solubility (as mg of Compound A per ml ethyl acetate) = 36 mg/ml.

The solubility as weight % = 4 % w/w.

Example 8: Solubility of Compound B in isopropanol

An excess of Compound B from Example 2 above was slurried in isopropanol for one day in a closed vessel. A proportion of the saturated solution was then withdrawn through a 0.5 micrometer filter to a pre-weighted E-flask. The E-flask was weighed and then opened &
30 evaporated in air, and then dried in vacuum at 70°C until the weight was constant. The weight of the solution, the weight of dry substance, the weight of solvent and the volume of solvent were determined (using the density of isopropanol at 22°C = 0.79 g/ml).

cf

- 37 -

The solubility (as mg of Compound B per ml isopropanol) = 3 mg/ml.

The solubility as weight % = 0.4 % w/w.

Example 9: Solubility of Compound A anhydrate in isopropanol

- 5 An excess of Compound A from Example 6 above was slurried in isopropanol for one day in a closed vessel. A proportion of the saturated solution was then withdrawn through a 0.5 micrometer filter to a pre-weighted E-flask. The E-flask was weighed and then opened & evaporated in air, and then dried in vacuum at 70°C until the weight was constant. The weight of the solution, the weight of dry substance, the weight of solvent and the volume
10 of solvent were determined (using the density of isopropanol at 22°C = 0.79 g/ml).
The solubility (as mg of Compound A per ml isopropanol) = 15 mg/ml.
The solubility as weight % = 2 % w/w.

Example 10: Crystallisation of Compound A in isopropanol

- 15 Amorphous Compound A (100.1 mg) was weighed into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of isopropanol was added. The tube was capped with a tight sealing cap and then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirring. After 17.5 hours the tube was inspected and it was found that a large amount of solid had precipitated. In order to become more fully
20 precipitated the sample was stirred for 3 more days and then a slurry sample was withdrawn and dripped onto a Silicon zero background holder. The sample was left to dry and was then analysed with XRPD and gave a diffractogram similar to that in Figure 1 (see Example 20), but with preferred orientation effects.

25 **Example 11: Crystallisation of Compound A in isopropanol**

- Amorphous Compound A (80.1 mg) was weighted into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of isopropanol was added. The tube was capped with a tight sealing cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirred. After 17.5 hours the tube was
30 inspected and it was found that a large amount of solid had precipitated. In order to become more fully precipitated the sample was stirred for 3 more days and then a slurry sample was withdrawn and dripped onto a Silicon zero background holder. The sample

was left to dry and was then analysed with XRPD and gave a diffractogram similar to that in Figure 1 (see Example 20), but with preferred orientation effects.

Example 12: Crystallisation of Compound A in isopropanol

5 Amorphous Compound A (59.8 mg) was weighted into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of isopropanol was added. The tube was capped with a tight sealing cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirred. After 17.5 hours the tube was inspected and it was found that a large amount of solid had precipitated. In order to
10 become more fully precipitated the sample was stirred for 3 more days and then a slurry sample was withdrawn and dripped onto a Silicon zero background holder. The sample was left to dry and was then analysed with XRPD and gave a diffractogram similar to that in Figure 1 (see Example 20), but with preferred orientation effects.

Example 13: Crystallisation of Compound A in isopropanol

15 Amorphous Compound A (40.9 mg) was weighted into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of isopropanol was added. The tube was capped with a tight sealing cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirred. After 17.5 hours the tube inspected
20 but no solid had precipitated. The sample was stirred for 3 more days and then a slight precipitation was noted. After 3 more days the sample contained a large amount of solid material. A slurry sample was now withdrawn and dripped onto a Silicon zero background holder. The sample was left to dry and was then analysed with XRPD and gave a diffractogram similar to that in Figure 1 (see Example 20), but with preferred orientation
25 effects.

Example 14: Crystallisation of Compound A in isopropanol

Amorphous Compound A (19.6 mg) was weighed into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of isopropanol was added. The tube was capped with a tight sealing
30 cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirred. As a result of the low supersaturation, after 1.5 months the sample was still not precipitated.

Example 15: Additional analyses of samples from Experiments 10 – 13

After 7.5 days of stirring the samples in Examples 10 to 13 above were all collected into one sample on a filter with porosity 1.2 micrometers. The sample was dried for 1 hour in vacuum oven at 50 °C and was then smeared onto a Silicon zero background holder and analysed with XRPD. The X-Ray diffractogram was very similar to that in Figure 1 (see Example 20). A portion of the dried sample was then analysed with TGA. It showed no significant weight losses below 200 °C. The sample was then analysed with DSC using a 10 °C/min scan and a melting endotherm with a corrected onset melting temperature of 109 °C was found.

10

Example 16: Crystallisation of Compound A in ethyl acetate

Amorphous Compound A (160.5 mg) was weighed into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of ethyl acetate was added. The tube was capped with a tight sealing cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirred. After 17.5 hours the tube was inspected and it was found that a slight amount of solid had precipitated. In order to become more fully precipitated the sample was stirred for 3 more days and then a slurry sample for XRPD was withdrawn and dripped onto a silicon zero background holder. After drying an XRPD analysis was performed, which gave a diffractogram similar to that in Figure 1 (see Example 20), but with preferred orientation effects.

20

Example 17: Crystallisation of Compound A in ethyl acetate

Amorphous Compound A (140.8 mg) was weighed into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of ethyl acetate was added. The tube was capped with a tight sealing cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirred. After 17.5 hours the tube was inspected and it was found that a slight amount of solid had precipitated. In order to become more fully precipitated the sample was stirred for 3 more days and then a slurry sample for XRPD was withdrawn and dripped onto a silicon zero background holder. After drying an XRPD analysis was performed, which gave a diffractogram similar to that in Figure 1 (see Example 20), but with preferred orientation effects.

30

- 40 -

Example 18: Crystallisation of Compound A in ethyl acetate

Amorphous Compound A (120.3 mg) was weighed into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of ethyl acetate was added. The tube was capped with a tight sealing cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirred. After 17.5 hours the tube was inspected and it was found that a slight amount of solid had precipitated. In order to become more fully precipitated the sample was stirred for 3 more days and then a slurry sample for XRPD was withdrawn and dripped onto a silicon zero background holder. After drying an XRPD analysis was performed, which gave a diffractogram similar to that in Figure 1 (see Example 20), but with preferred orientation effects.

Example 19: Crystallisation of Compound A in ethyl acetate

Amorphous Compound A (99.5 mg) was weighed into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of ethyl acetate was added. The tube was capped with a tight sealing cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirred. After 17.5 hours the tube inspected but no solid had precipitated. The sample was stirred for 3 more days and then a slight precipitation was noted. After 3 more days the sample contained a large amount of solid material. A slurry sample was now withdrawn and dripped onto a Silicon zero background holder. The sample was left to dry and was then analysed with XRPD which gave a diffractogram similar to that in Figure 1 (see Example 20), but with preferred orientation effects.

Example 20: Crystallisation of Compound A in ethyl acetate

Amorphous Compound A (80.4 mg) was weighed into a test tube and then a stirring magnet and 1.00 ml of ethyl acetate was added. The tube was capped with a tight sealing cap and was then put on a magnetic stirrer at 22°C. The solid was dissolved after a few minutes stirring and the sample was then left stirring. After 17.5 hours the tube inspected but no solid had precipitated. After 7.5 days a slight precipitation was beginning to appear. The amount was however too small for analysis. Some 40 days later the sample had precipitated more fully. The solid was collected on a filter with porosity 1.2 micrometers. The sample was dried for 1 hour in vacuum oven at 50 °C and was then smeared onto a



Silicon zero background holder and analysed with XRPD. The X-Ray diffractogram obtained is shown in Figure 1.

Example 21: Analyses of samples from Experiments 16 – 19

5 After 7.5 days of stirring the samples in Experiments 16 to 19 above were all collected into one sample on a filter with porosity 1.2 micrometers. The sample was dried for 1 hour in vacuum oven at 50 °C and was then smeared onto a Silicon zero background holder and analysed with XRPD. The X-Ray diffractogram was very similar to that in Figure 1 (see Example 20). A portion of the dried sample was then analysed with TGA. It showed no
10 significant weight losses below 200 °C. The sample was then analysed with DSC using a 10 °C/min scan and a melting endotherm with a corrected onset melting value of 109 °C was found.

Example 22: Solubility of Compound A in ethanol

15 An excess of Compound A from Example 6 above was slurried in ethanol for one day in a closed vessel. A proportion of the saturated solution was then withdrawn through a 0.5 micrometer filter to a pre-weighed E-flask. The E-flask was weighed and then opened and evaporated in air, and then dried in vacuum at 40-50°C until the weight was constant. The weight of the solution, the weight of dry substance, the weight of solvent and the volume
20 of solvent were determined (using the density of ethanol at 22°C = 0.79 g/ml).
The solubility (as mg of Compound A per ml ethanol) = 87 mg/ml.
The solubility as weight % = 10 % w/w.

Example 23: Solubility of Compound A in methanol

25 An excess of Compound A from Example 6 above was slurried in methanol for one day in a closed vessel. A proportion of the saturated solution was then withdrawn through a 0.5 micrometer filter to a pre-weighed E-flask. The E-flask was weighed and then opened & evaporated in air, and then dried in vacuum at 40-50°C until the weight was constant. The weight of the solution, the weight of dry substance, the weight of solvent and the volume
30 of solvent were determined (using the density of methanol at 22°C = 0.79 g/ml).
The solubility (as mg of Compound A per ml methanol) = 655 mg/ml.
The solubility as weight % = 45 %w/w.

- 42 -

Example 24: Solubility of Compound A in acetone

An excess of Compound A from Example 6 above was slurried in acetone for one day in a closed vessel. A proportion of the saturated solution was then withdrawn through a 0.5 micrometer filter to a pre-weighted E-flask. The E-flask was weighed and then opened & evaporated in air, and then dried in vacuum at 70°C until the weight was constant. The weight of the solution, the weight of dry substance, the weight of solvent and the volume of solvent were determined (using the density of acetone at 22°C = 0.82 g/ml).

The solubility (as mg of Compound A per ml acetone) = 398 mg/ml.

The solubility as weight % = 33 % w/w.

Example 25: Pellet Formulation with enteric coating

Compound A crystalline anhydrate (223 g) was suspended in 750 g of a 2.5 % (w/w) HPMC(6cps)/water solution by mixing in a Silverson blender for more than 4 hours.

Micro-crystalline cellulose (MCC) cores (170 g; Celphere 305, Asahi Casei) were used as starting material and spray layering was carried out in a Wurster fluid bed equipment yielding 370 g of pellets.

Ethyl cellulose (16.7 g) and hydroxypropyl cellulose (15.6 g) were dissolved in 450 g of 99.5% EtOH.

360 g of the pellets were then coated with the EC/HPC/EtOH solution yielding 389 g of coated pellets.

These pellets (350 g) were finally coated with an Eudragit L30D (Degussa) aqueous dispersion corresponding to 56 g of dry material and yielding 401 g of enteric coated pellets.

The release profile of the pellet formulation was studied using standard techniques (LC was used to determine material released) at pH 1 (0.1M HCl) and pH 6.8 (phosphate buffer). The results show that at pH 1 there is virtually no active ingredient material released (approximately 1-2%) from the formulation over 24 hours. However, at pH 6.8

CA

- 43 -

approximately 21% of active material is released over 3 hours; 39% over 6 hours; 49% over 8 hours; 79% over 16 hours; 88% over 20 hours and 99% over 32 hours.

Example 26: Gelling matrix formulation

5 Preparation of granulating solution

The granulating liquid was prepared by dissolving hydroxypropyl cellulose in ethanol while stirring.

Granulation

- 10 Hydroxypropyl methylcellulose and Compound A crystalline anhydrate were then mixed in a Mini Diosna mixer with a 1 L vessel. While mixing, the granulating fluid was added over 4-6 minutes. If necessary more ethanol is added.

Drying and milling

- 15 The wet mass was dried in a hot air oven and the dried mass milled using a Quadro Comill 1.57 mm mesh.

Final mixing and tableting

- The granulate was then mixed with 2% sodium stearyl fumarate in a Turbula blender. The
20 granulate was compressed in an Excenterpress using 9 mm punches. Tablet weight 273 mg, tablet hardness > 60 N.

Final Composition

Component	mg/tablet	%
Compound A crystalline anhydrate	150	55
Hydroxypropyl metylcellulose 50 mPas	109	40

Hydroxypropylcellulose LF	8.2	3
Sodium stearyl fumarate	5.5	2
Ethanol 99.5 % (evaporates during processing)	q.s.	-

The release profile of 150mg and 200mg gelling matrix formulations was studied using standard techniques (LC was used to determine material released) at pH 1 (0.1M HCl) and pH 6.8 (phosphate buffer). The results are illustrated in Figure 4 for Example 26.

5

Example 27: Crystallization of compound A in isopropyl acetate/ethanol/heptane

- An isopropyl acetate solution (165.27 g) containing Compound A (40 g) was filtered through a ceramic glass filter at ambient temperature. The filter was rinsed with 36 mL ethanol and the two solutions poured together into a 0.5 L reactor equipped with a
- 10 mechanical impeller and heated to 30°C. After about 20 minutes, seeds of crystalline Compound A anhydrate (4 % w/w, based on 100 % product) were added to the stirred solution to initiate crystallization. After an additional 15 minutes, 120 mL heptane was added over 2 hrs. The slurry was stirred for about 14 hrs. at 30°C and then a second addition of heptane (160 mL) was performed over 2 hrs. The slurry was cooled to 20°C
- 15 during this addition (2 hrs. cooling time). After an additional 10 hrs. the solid substance was isolated by filtration. The filter cake was washed twice with mixtures of 25 mL isopropyl acetate, 6 mL ethanol and 49 mL heptane. Finally it was dried overnight under vacuum at 40°C (yield 38.2 g). XRPD corresponded to the reference of anhydrate Compound A disclosed herein.
- 20 The seed crystals used above were obtained from similar earlier experiments using a lower quantity of Compound A seeds (such seeds being obtained from an earlier similar experiment performed over a longer time). Compound A seeds for earlier similar experiments are obtained from similar experiments including those described herein.

Claims

1. A crystalline form of a compound selected from
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) or
5 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).
2. A substantially crystalline form of a compound selected from
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) or
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).
- 10 3. A crystalline form of a compound as claimed in Claim 1 or 2 in the form of an anhydrate.
4. The compound Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) anhydrate in
15 crystalline form as claimed in any one of claims 1 to 3, characterised by a differential scanning calorimetry curve, at a heating rate of 10°C/min in a closed cup with pinholes under flowing nitrogen, exhibiting an endotherm with an extrapolated onset temperature of about 109°C, a peak temperature of about 115°C and/or an X-ray powder diffraction pattern characterized by peaks with d-values at 15.2 Å, 10.8 Å, 6.8 Å, 6.0 Å, 5.2 Å, 4.79
20 Å, 4.23 Å and 3.98 Å.
5. The compound in crystalline form as claimed in claim 4 having an X-ray powder diffraction pattern characterized by peaks with d-values at 5.2 Å, 4.79 Å, 4.23 Å and 3.98 Å.
- 25 6. The compound Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) anhydrate in crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 1.
- 30 7. The compound Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) anhydrate in crystalline form as claimed in any one of claims 1 to 3, characterised by a differential scanning calorimetry curve, at a heating rate of 10°C/min in a closed cup with pinholes

under flowing nitrogen, exhibiting an endotherm with an extrapolated onset temperature of about 170°C and/or an X-ray powder diffraction pattern characterized by peaks with d-values at 10.8 Å, 9.4 Å, 8.8 Å, 7.2 Å, 6.7 Å, 5.8 Å, 5.4 Å, 4.41 Å, 3.94 Å and 3.59 Å.

5 8. The compound $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ anhydrate in crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 2.

9. The compound $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).1/3}$
10 isopropanolate in crystalline form as claimed in claim 1 or 2, characterised by a differential scanning calorimetry curve, at a heating rate of 10°C/min in a closed cup with pinholes under flowing nitrogen, exhibiting an endotherm with an extrapolated onset temperature of about 85°C, a TGA weight loss below 105 °C of about 7 weight % and/or an X-ray powder diffraction pattern characterized by peaks with d-values at 12.7 Å, 11.7 Å, 9.6 Å, 8.5 Å,
15 6.4 Å, 4.1 Å and 3.97 Å.

10. The compound $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).1/3}$ isopropanolate in crystalline form as claimed in claim 1 having an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 3.

20

11. A compound as claimed in any one of claims 1 to 10 for use as a pharmaceutical.

12. The use of compound as defined in any one of claims 1 to 10 for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition where inhibition of thrombin is required
25 or desired.

13. A pharmaceutical formulation comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 10 in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

30 14. A method of treatment of a condition where inhibition of thrombin is required or desired which method comprises administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 10 to a patient in need of such treatment.

- 47 -

15. A process for the production of a crystalline compound as claimed in claim 1 or 2, which comprises crystallising the compound from a stirred, supersaturated solution of the respective compound in a suitable solvent.

5 16. A process as claimed in claim 15, wherein the solvent is selected from an alcohol (such as ethanol and iso-propanol), ethyl acetate, an aqueous system or a suitable mixture thereof (for example, water/ethanol and iso-propanol/ethyl acetate).

17. A process for crystallization of Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-
10 Pab(OMe) anhydrate comprising addition of seed crystals of Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-
(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) anhydrate (up to approximately 4% w/w based on 100% product) to a mixture of Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) in isopropyl acetate and ethanol, followed by addition of heptane and finally filtering.

15 18. A compound selected from
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) or
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)
in crystalline form obtainable by a process according to any of appropriate claims 15 to 17.

[Handwritten signature]

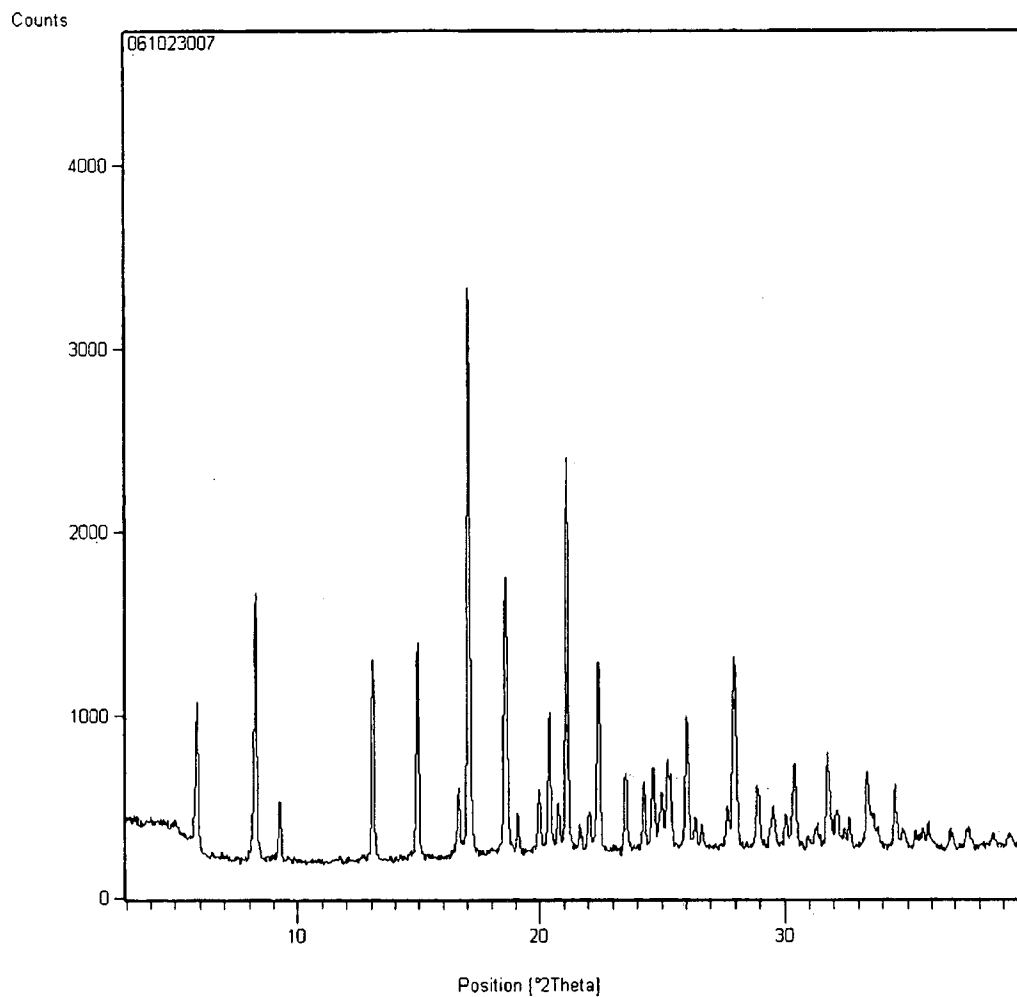


Figure 1

56

Relative Intensity

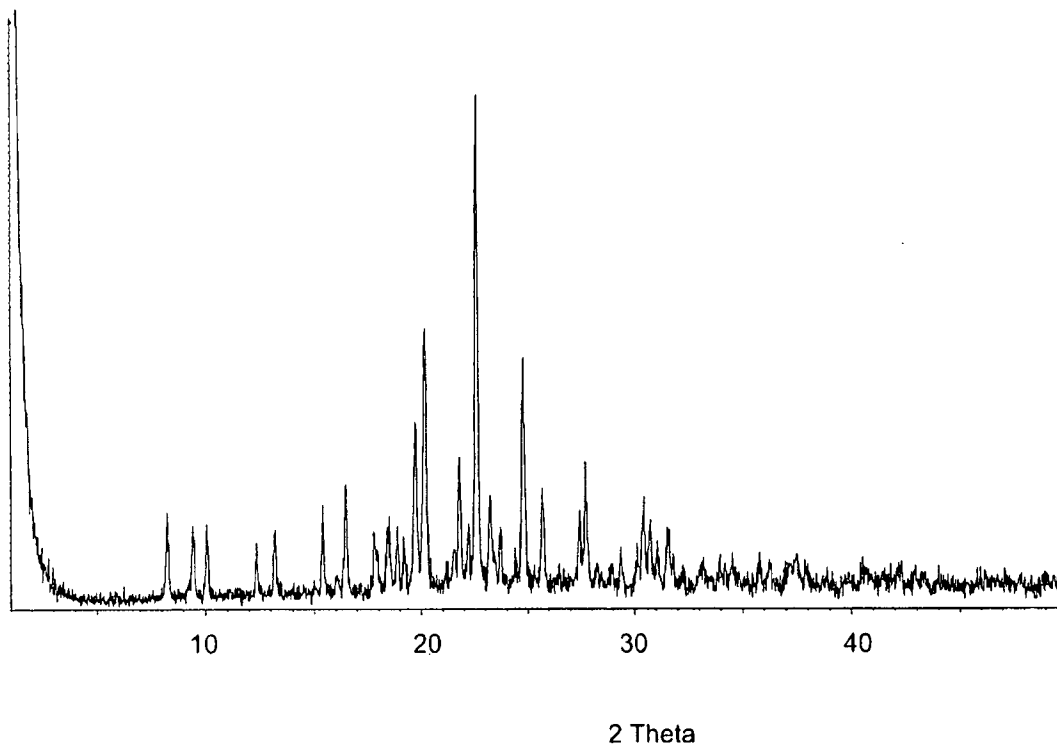


Figure 2

[Handwritten signature]

Relative Intensity

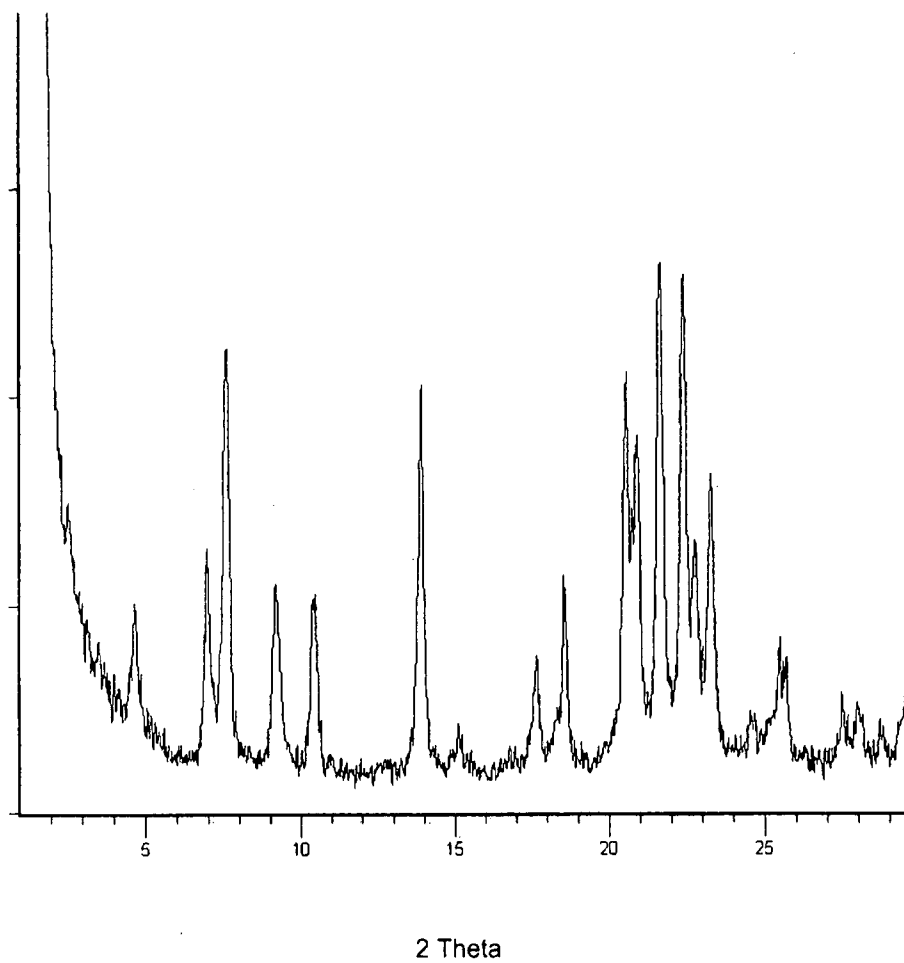
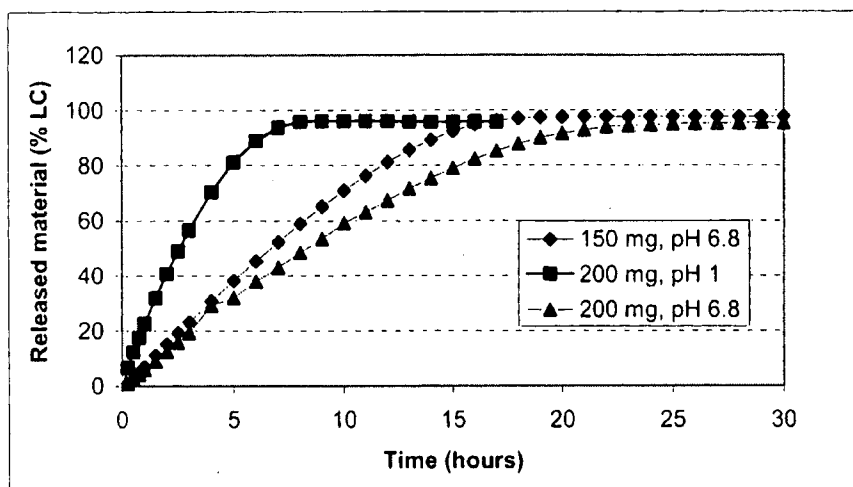


Figure 3



Release profile for Example 26

Figure 4

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Bureau International



(43) Fecha de publicación internacional
12 de junio de 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/068475 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 205/04 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

YMÉN, Bo, Ingvar [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Södertälje, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2007/004640

(74) Mandatario: GLOBAL INTELLECTUAL
PROPERTY; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje
(SE).

(22) Fecha de presentación internacional:
5 de diciembre de 2007 (05.12.2007)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/868,752 6 de diciembre de 2006 (06.12.2006) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo MG,
US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje
(SE).

(71) Solicitante (solo MG): ASTRAZENECA UK LIMITED
[GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K
1LN (GB).

(72) Inventores; et

(75) Inventores/solicitantes (sólo US): ÅSLUND, Bengt,
Leonard [SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-SE-151
85 Södertälje (SE). BENGTTSSON, Stefan [SE/SE];
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-SE-151 85
Södertälje (SE). BERGMAN, Gudrun, Anita [SE/SE];
AstraZeneca R & D Södertälje, S-SE-151 85 Södertälje
(SE). HOHLNEICHER, Ursula, Renata, Maria [DE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal (SE).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): 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.

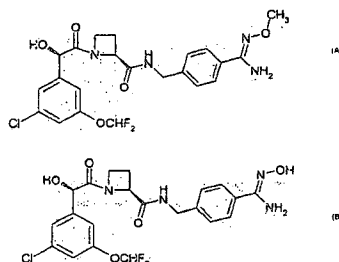
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- Antes de la expiración del límite de tiempo para enmienda
de las reivindicaciones, será publicado de nuevo en el
supuesto de recepción de dichas enmiendas.

(54) Title: NEW CRYSTALLINE FORMS

(54) Título: NUEVAS FORMAS CRISTALINAS



(57) Abstract: There are provided crystalline forms of the compounds Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)
(Compound A) and Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) (Compound B), pharmaceutical compositions containing
them, processes for obtaining them and their use in medical treatment.

(57) Resumen: Se proporcionan formas cristalinas de los compuestos Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)
(Compuesto A) y Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) (Compuesto B), las composiciones farmacéuticas que
las contienen, los procesos para su obtención y su uso en tratamiento médico.

WO 2008/068475 A1

- 1 -

NUEVAS FORMAS CRISTALINAS

Campo de la invención

Esta invención se relaciona con nuevas formas en estado sólido de algunos compuestos medicamentosos, con composiciones farmacéuticas que las contienen, con procesos para obtenerlas y con el uso de las nuevas formas en estado sólido y las composiciones que las contienen en el tratamiento médico.

Antecedentes de la invención

En la formulación de composiciones medicamentosas, es importante que la sustancia medicamentosa esté en una forma en la cual pueda ser convenientemente manipulada y procesada. Esto es de gran importancia, no solamente para obtener un proceso de fabricación comercialmente viable, sino también para la fabricación posterior de las formulaciones farmacéuticas (por ejemplo las formas de dosificación oral tal como tabletas) que comprenden el compuesto activo.

Además, en la fabricación de composiciones medicamentosas orales, es importante que un perfil de concentración en plasma confiable y reproducible del fármaco sea proporcionado a continuación de la administración al paciente. Esto es de particular importancia en la fabricación de composiciones que comprenden agentes antitrombóticos.

La estabilidad química, la estabilidad en estado sólido y el "período de validez" de los principios activos son también factores muy importantes. La sustancia medicamentosa, y las composiciones que la contienen, debe ser capaz de ser efectivamente almacenada durante períodos de tiempo considerables, sin exhibir un cambio significativo de las características físicoquímicas del componente activo (por ejemplo, su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

Además, también es importante ser capaz de proporcionar fármacos en una forma tan químicamente pura como sea posible.

Los materiales amorfos pueden presentar problemas en este aspecto. Por ejemplo, tales materiales son típicamente difíciles de manipular y de formular, proporcionan una solubilidad no confiable, y a menudo son inestables y químicamente impuros.

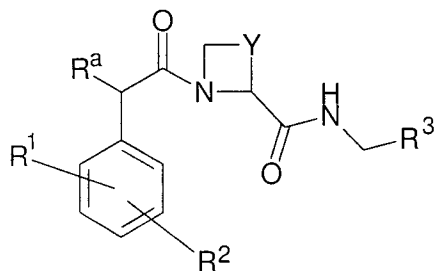
La persona experimentada apreciará que, si un fármaco puede ser fácilmente obtenido en una forma cristalina estable, los problemas anteriores pueden ser solucionados.

- 2 -

Así, en la fabricación de composiciones medicamentosas comercialmente viables, y farmacéuticamente aceptables, es importante, cuando sea posible, proporcionar el fármaco en una forma sustancialmente cristalina y estable.

Debe ser notado, sin embargo, que este objetivo no siempre es alcanzable. De hecho, típicamente, no es posible predecir, a partir de la estructura molecular sola, cuál será el comportamiento a la cristalización de un compuesto, como tal o en forma de una sal. Esto solamente puede ser determinado empíricamente.

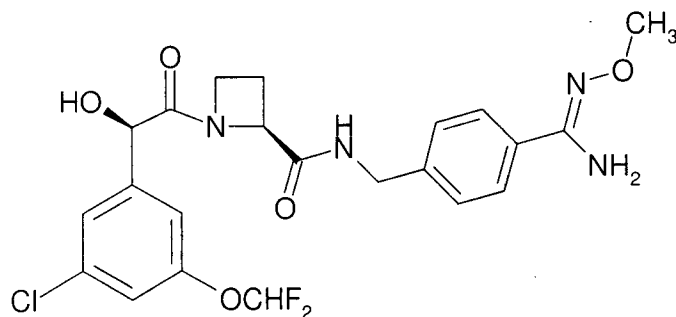
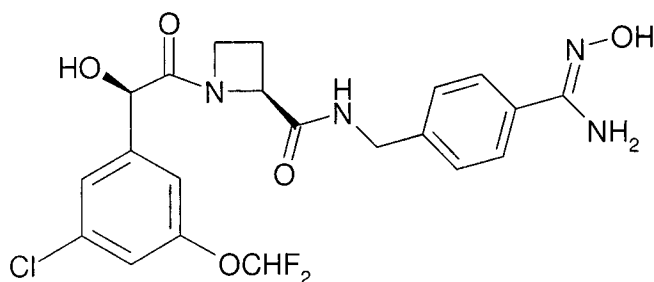
La solicitud internacional de patente WO 02/44145 divulga un número de compuestos, los que se ha descubierto que son útiles como inhibidores de trombina o como profármacos de inhibidores de trombina, dichos inhibidores de trombina son de la fórmula general I



(donde R^a , R^1 , R^2 , Y y R^3 tienen los significados dados en la descripción de WO 02/44145) y los derivados farmacéuticamente aceptables (que incluyen los profármacos) de este.

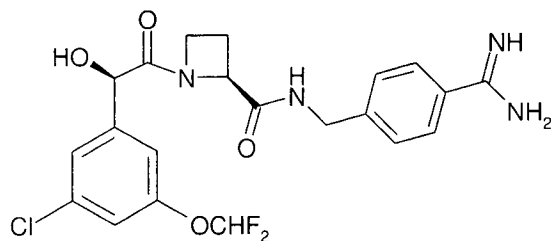
WO 02/44145 también específicamente divulga los compuestos $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$, (referido de aquí en adelante como el Compuesto A), donde Aze representa (*S*)-azetidina-2-carboxilato y Pab representa *para*-amidinobencilamino y $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ (referido de aquí en adelante como el Compuesto B).

- 3 -

**Compuesto A****Compuesto B**

Un proceso para la síntesis de los Compuestos A y B es descrito en los Ejemplos de WO 02/44145, pero Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) y Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) en forma cristalina no son divulgados.

Los Compuestos A y B son metabolizados a continuación de la administración oral y/o parenteral del compuesto amidina libre correspondiente (Compuesto C), el que se ha descubierto que es un inhibidor de trombina (ver WO 02/44145, la divulgación relevante de este es aquí incorporada como referencia).

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab**Compuesto C**

La solicitud internacional de patente WO 03/101957 proporciona sales de adición ácidas cristalinas farmacéuticamente aceptables, tales como sales del ácido etanosulfónico, ácido *n*-propanosulfónico, ácido *n*-butano sulfónico y ácido bencenosulfónico, de compuestos tales como el Compuesto A.

5 Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de encontrar formas cristalinas de tales compuestos activos los cuales no están en forma de sales. Tales formas cristalinas de base libre permiten que las formulaciones sean preparadas sin el requerimiento de un contraión (el cual, por ejemplo, contribuye al peso "no terapéutico" en la formulación final). Por ejemplo, el uso de la base libre del compuesto A en lugar de la sal del ácido
10 bencenosulfónico permite aproximadamente un decrecimiento del 30% en peso, con un tamaño de tableta correspondientemente más pequeño.

Divulgación de la invención

Ahora se ha descubierto que $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$
15 y $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ pueden ser obtenidos en una o más formas que no sean sales que son sustancialmente de origen cristalino.

Así, de acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporcionan los compuestos $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ y $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ en formas de no sales sustancialmente
20 cristalinas, (de aquí en adelante referidas como "los compuestos de la invención" o "formas cristalinas o en estado sólido de la invención").

Aunque se ha descubierto que es posible producir $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ y $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ en formas que son más del 80% cristalinas, por "sustancialmente cristalina" se incluye más
25 del 10% (por ejemplo más del 20%), particularmente más del 30%, y más particularmente más del 40% cristalinas. El grado (%) de cristalinidad puede ser determinado por la persona experimentada usando difracción de rayos X en polvo (XRPD). Otras técnicas, tales como NMR en estado sólido, FT-IR, espectroscopia de Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microcalorimetría, también pueden ser usadas.

30 Los compuestos de la invención pueden estar en una forma no solvatada (tal como un anhidrato) o en forma de un solvato, y todas dichas formas son incluidas como parte de la invención. Los solvatos del Compuesto A o B incluyen alcoholatos tales como un

- 5 -

solvato de isopropanol (tal como un compuesto de la invención el cual está en forma de un solvato de isopropanol con 1/3 de moléculas de isopropanol por molécula del compuesto de la invención).

Adicionalmente, cualquiera de los tautómeros de los compuestos de la invención también es incluido como parte de la invención.

Los compuestos de la invención pueden tener propiedades mejoradas, por ejemplo estabilidad, por ejemplo cuando se compara con $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ y $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ preparado como es descrito en WO 02/44145. Los compuestos de la invención tienen diferentes propiedades en comparación con sus formas de base libre amorfas y/o formas de sales cristalinas. Por ejemplo, una tasa de solubilidad y/o disolución diferente (en varios solventes, por ejemplo sistemas acuosos) puede ser útil en formulaciones que comprenden los compuestos de la invención (tales como, por ejemplo, la forma cristalina de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ descrita aquí).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona así una forma cristalina estable de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ y una forma cristalina estable de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$.

El término "estabilidad" como es definido aquí incluye estabilidad química y/o estabilidad en estado sólido.

Por "estabilidad química", se incluye que los compuestos respectivos pueden ser almacenados en una forma aislada, o en forma de una formulación en la cual esta es proporcionada en mezcla con portadores, diluentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en una forma de dosificación oral, tal como tableta, cápsula etc.), en condiciones normales de almacenamiento, con un grado limitado de degradación o de descomposición química.

Por "estabilidad en estado sólido", se incluye que los compuestos respectivos pueden ser almacenados en una forma sólida aislada, o en forma de una formulación sólida en la cual esta es proporcionada en mezcla con portadores, diluentes o adyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo en una forma de dosificación oral, tal como tableta, cápsula etc.), en condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de transformación en estado sólido (por ejemplo cristalización,



recristalización, transición de fase en estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

Los ejemplos de "condiciones normales de almacenamiento" incluyen temperaturas de entre menos de 80°C y más de 50°C (particularmente entre 0°C y 40°C y más particularmente temperaturas ambientes, tales como 15°C a 30°C), presiones de entre 0.1 y 2 bares (particularmente a presión atmosférica), humedades relativas de entre 5 y 95% (particularmente 10 a 75%), y/o exposición a 460 lux de luz visible/UV, durante períodos prolongados (es decir, mayor que o igual a seis meses). En tales condiciones, los compuestos de la invención puede que sean menos de 15%, más particularmente menos de 10%, y especialmente menos de 5%, químicamente degradados/descompuestos, o transformados en estado sólido, según sea apropiado. La persona experimentada apreciará que los límites superiores e inferiores antes mencionados de la temperatura, presión y humedad relativa representan los extremos de las condiciones normales de almacenamiento, y que algunas combinaciones de estos extremos no serán experimentadas durante el almacenamiento normal (por ejemplo a temperatura de 50°C y a presión de 0.1 bar).

Los compuestos de la invención pueden ser obtenidos ventajosamente cristalizando $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ o $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ como es descrito aquí.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de la invención que comprende cristalizar $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ o $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ a partir de una solución supersaturada del compuesto respectivo con un solvente apropiado. En un proceso de este tipo es importante dejar que la solución supersaturada sea mezclada durante un período suficiente de tiempo. La duración depende de la supersaturación de manera que soluciones altamente supersaturadas pueden cristalizar dentro de un día o dos, mientras que soluciones menos supersaturadas pueden requerir más tiempo (por ejemplo una semana o más).

En un ambiente libre de cristales semillas ha sido descubierto que la evaporación del solvente no conduce a la cristalización, por lo que es importante mantener un nivel constante de supersaturación (por ejemplo, usando un recipiente cerrado).

Se cree que es importante un mezclado adecuado, por ejemplo mediante agitación, posiblemente ya que crea sitios para la nucleación primaria, así como secundaria, acelerando así el proceso de cristalización. Una vez disponible, la adición de cristales semillas (de la forma a ser cristalizada) a la solución supersaturada acelerará el proceso de cristalización ya que el tiempo para la nucleación primaria será entonces acortado. Así, un proceso adicional de la invención proporciona la producción de un compuesto de la invención que comprende cristalizar $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ o $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ a partir de una solución (supersaturada) o lechada del compuesto con un solvente apropiado usando semillas del compuesto relevante para iniciar y/o facilitar la cristalización. Los solventes apropiados incluyen alcoholes (tales como etanol e isopropanol), etil acetato, isopropil acetato, sistemas acuosos y mezclas adecuadas de estos (por ejemplo, agua/etanol, isopropanol/etil acetato e isopropil acetato/etanol/heptano). Los antisolventes también pueden ser usados según sea apropiado. Un proceso particular de la invención comprende el uso de un sistema de tres solventes que favorece la agregación de los cristales, es decir, el uso de un buen solvente, un solvente moderado y un antisolvente, tales como el buen solvente etanol, el solvente moderado isopropil acetato y el antisolvente heptano. De esta manera el tiempo de cristalización puede ser disminuido de varios días a alrededor de un día para alcanzar un rendimiento de alrededor de 90 %. Una cantidad aumentada de cristales semillas (por ejemplo hasta 4% p/p) y el tiempo de la adición del antisolvente pueden disminuir el tiempo de cristalización por tal nucleación cristal.

De acuerdo con la invención, el Compuesto A o B cristalino puede ser obtenido a través de la cristalización a partir de una solución supersaturada del compuesto amorfo respectivo en un solvente apropiado. La solución supersaturada puede ser obtenida a continuación de la disolución del compuesto en un solvente apropiado y evaporación para dar el compuesto (amorfo) en cuestión, seguido por la preparación de una solución supersaturada adecuada. Más ventajosamente, la solución supersaturada puede ser obtenida a partir de soluciones que han sido extraídas directamente de las soluciones de reacción en las que el compuesto en cuestión ha sido formado o, particularmente de manera ventajosa, directamente de las soluciones de reacción dentro de las cuales el compuesto en cuestión ha sido formado.



- 8 -

Más información sobre los procesos de la invención y los productos obtenidos de esta son descritos en los Ejemplos de la presente.

El material anhidrato cristalino puede ser preparado como es descrito aquí cristalizando el Compuesto A o B a partir de uno o más solventes apropiados o mezclas de estos. El anhidrato puede ser producido por cristalización a partir de un sistema de solventes el cual está sustancialmente libre de agua (que puede haber sido desecado, y/o puede ser secado durante el proceso de cristalización). Sin embargo, el material anhidrato cristalino (por ejemplo del Compuesto A) puede también ser preparado a partir de agua o mezclas de agua/etanol.

Los compuestos de la invención que son anhidratos típicamente contienen no más de 2%, particularmente 1%, más particularmente 0.5% y más particularmente 0.2% (p/p) de agua, si dicha agua está unida (agua en cristal u otra forma) o no.

El solvato de isopropanol cristalino puede ser preparado como es descrito aquí cristalizando (por ejemplo, el Compuesto B) a partir de un sistema de solventes que comprende isopropanol, o una combinación de isopropanol con uno o más de otros solventes apropiados.

Los compuestos de la invención pueden ser aislados usando técnicas que son bien conocidas por aquellos experimentados en el arte, por ejemplo decantación, filtración o centrifugación.

Los compuestos de la invención pueden ser desecados usando técnicas estándares. Será apreciado por la persona experimentada que la temperatura de secado y el tiempo de secado pueden afectar las propiedades en estado sólido de los compuestos que están en forma de solvatos (por ejemplo la desolvatación puede ocurrir a elevadas temperaturas y/o a presión reducida).

Cuando los compuestos de la invención son cristalizados, o recristalizados, como es descrito aquí, el compuesto resultante está en una forma que tiene la estabilidad en estado sólido y/o química mejorada mencionada aquí.

Las formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden ser fácilmente caracterizadas usando métodos de difracción de rayos X en polvo (XRPD), por ejemplo como es descrito de aquí en adelante. Las técnicas DSC y TGA estándares también pueden ser usadas.



Preparaciones Farmacéuticas y Usos Médicos

De acuerdo con la invención, las formas cristalinas de la invención pueden ser administradas por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por cualquier otra vía parenteral, o por medio de inhalación, en forma de una
5 preparación farmacéutica que comprende el compuesto de la invención en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Sin embargo se prefiere que el compuesto de la invención esté en una forma que sea apropiada para la administración oral.

Según el trastorno, y el paciente a ser tratado, así como la vía de administración, las formas cristalinas de la invención pueden ser administradas en dosis variables (véase a
10 continuación).

Las formas cristalinas de la invención pueden ser procesadas adicionalmente antes de la formulación en una formulación farmacéutica apropiada, por ejemplo estas pueden ser trituradas o molidas en partículas más pequeñas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una
15 formulación farmacéutica que incluye una forma cristalina de la invención mezclada con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La cantidad del compuesto cristalino de la invención que es empleada en una formulación de este tipo dependerá de la afección, y del paciente a ser tratado, así como de la(s) forma(s) cristalina(s) que es/son empleadas, pero puede ser determinada fuera de la
20 invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en una formulación de liberación inmediata como es descrito en la solicitud internacional de patente WO
03/101423, la divulgación relevante de dicho documento es incorporada aquí como
25 referencia.

El término formulación farmacéutica de "liberación inmediata" incluye cualquier formulación en la cual la tasa de liberación del fármaco a partir de la formulación y/o la absorción del fármaco no es considerablemente, ni intencionalmente, retardada por manipulaciones del galeno. En el presente caso, la liberación inmediata puede ser proporcionada por medio de un
30 portador o diluyente farmacéuticamente aceptable apropiado, dicho portador o diluyente no prolonga, en una extensión considerable, la tasa de liberación y/o absorción del fármaco. Así, el término

excluye las formulaciones que son adaptadas para proporcionar una liberación “modificada”, “controlada”, “sostenida”, “prolongada”, “extendida” o “retardada” del fármaco.

En este contexto, el término “liberación” incluye la provisión (o presentación) del fármaco a partir de la formulación al tracto gastrointestinal, a los tejidos del cuerpo y/o a la circulación sistémica. Para la liberación en el tracto gastrointestinal (en un estado de ayuno), la liberación es en condiciones de pH tales como $\text{pH} = 1$ a 3, especialmente, o alrededor de, $\text{pH} = 1$. En un aspecto de la invención una formulación como es descrita aquí con el Compuesto A o B en forma cristalina (en adelante “Compuesto A o B”) libera el fármaco en un rango de condiciones de pH. En otro aspecto de la invención una formulación como es descrita aquí con el Compuesto A o B (en forma cristalina) libera el fármaco en condiciones de pH tales como $\text{pH} = 1$ a 3, especialmente, o alrededor de, $\text{pH} = 1$. Así, las formulaciones de la invención pueden liberar al menos 70% (particularmente 80%) del principio activo dentro de 4 horas, tal como dentro de 3 horas, particularmente 2 horas, más particularmente dentro de 1.5 horas, y especialmente dentro de una hora (tal como dentro de 30 minutos), de la administración, si esta es oral o parenteral.

Las formulaciones de la invención pueden ser formuladas de acuerdo con una variedad de técnicas conocidas, por ejemplo como es descrito por M. E. Aulton en “*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*” (1988) (Churchill Livingstone), la divulgación relevante en dicho documento es incorporada aquí como referencia.

Las formulaciones de la invención pueden ser, o pueden ser adaptadas de acuerdo con técnicas estándares para ser, adecuadas para la administración peroral, por ejemplo en forma de una tableta de liberación inmediata, una cápsula de liberación inmediata o como una forma de dosificación líquida, que comprende el principio activo. Estos tipos de formulación son bien conocidos por la persona experimentada y pueden ser preparados de acuerdo con técnicas conocidas en el arte.

Los diluentes/portadores apropiados (que también pueden ser llamados “rellenos”) para uso en las formulaciones perorales de la invención, por ejemplo aquellas en forma de tabletas de liberación inmediata, incluyen fosfato de calcio monobásico, fosfato de calcio dibásico (incluyendo fosfato de calcio dibásico dihidrato y fosfato de calcio dibásico anhidrato), fosfato de calcio tribásico, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina con sílice, manitol, sorbitol, almidón (tal como maíz, papa o arroz), glucosa, lactato de calcio, carbonato de calcio y similares. Los diluentes/portadores particulares incluyen fosfato de calcio dibásico y celulosa microcristalina, que pueden ser usados solos o en combinación con otro diluyente/portador tal como manitol.

Una formulación de la invención en forma de una tableta de liberación inmediata puede comprender uno o más excipientes para mejorar las propiedades físicas y/o químicas de la composición final, y/o para facilitar el proceso de fabricación. Tales excipientes son convencionales en la formulación de las formulaciones de liberación inmediata para la expedición de fármacos perorales, e incluyen uno o más de los siguientes: uno o más lubricantes (tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearil alcohol o, particularmente, estearil fumarato de sodio); un ligante (tal como talco o una sílice coloidal); uno o más aglutinantes (tales como polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, un polietilenglicol (PEG), un óxido de polietileno, una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de un bajo peso molecular, una metilcelulosa (MC) de un bajo peso molecular, una hidroxipropilcelulosa (HPC) de un bajo peso molecular, una hidroxietilcelulosa (HEC) de un bajo peso molecular, un almidón (tal como maíz, papa o arroz) o una carboximetil celulosa de sodio de un bajo peso molecular; (aglutinantes particulares son la polivinilpirrolidona o una HPMC de un bajo peso molecular); uno o más agentes de control del pH (tales como un ácido orgánico (por ejemplo ácido cítrico) o una sal de metal alcalino (por ejemplo sodio) de este, un óxido de magnesio, un metal alcalino o alcalinotérreo (por ejemplo, metabisulfato, propionato, sorbato o sulfato de potasio, calcio o potasio); uno o más desintegrantes (por ejemplo sodio almidón glicolato, una polivinilpirrolidona reticulada, una carboximetil celulosa de sodio reticulada, un almidón (tal como maíz, papa o arroz) o un alginato); un colorante, un aromatizante, un agente modificador de la tonicidad, un agente de recubrimiento o un conservante.

Será apreciado que algunos de los excipientes antes mencionados que pueden estar presentes en una formulación oral de liberación inmediata final (por ejemplo tableta) de la invención pueden tener más de una de las funciones declaradas anteriormente.

En un aspecto adicional de la invención una formulación líquida de la invención es adaptada para ser adecuada para la administración oral.

Las formulaciones líquidas adecuadas que son administradas oralmente incluyen aquellas en las que el Compuesto A o B es presentado junto con un portador acuoso, tal como agua. Una formulación de la presente invención que comprende un portador acuoso puede comprender adicionalmente uno o más excipientes, tales como un conservante antimicrobiano; un modificador de la tonicidad (por ejemplo cloruro de sodio, manitol o glucosa); un agente de ajuste de pH (por ejemplo un ácido o base inorgánica común, que incluye ácido clorhídrico o hidróxido de sodio); un agente de control del pH (esto es, un buffer; por ejemplo ácido tartárico, ácido acético o ácido cítrico); un surfactante (por ejemplo dodecil sulfato de sodio (SDS) o SolutolTM); un solubilizador

- 12 -

que sirve para ayudar a solubilizar el principio activo (por ejemplo etanol, a polietilenglicol o hidroxipropil- β -ciclodextrina o polivinil cloruro (PVP)); o un antioxidante.

Las formulaciones líquidas orales pueden estar en forma de suspensiones del principio activo en asociación con un solvente acuoso o, más particularmente soluciones
5 acuosas (esto es, soluciones de compuesto activo que incluyen agua como solvente). En este contexto, el término "solución acuosa" incluye formulaciones en las cuales al menos 99% del principio activo está en solución a alrededor de 5°C y a presión atmosférica, y el término "suspensión" significa que más de 1% del principio activo no está en solución en tales condiciones. Los agentes de dispersión típicos para las suspensiones son hidroxipropil
10 metilcelulosa, AOT (dioctilsulfosuccinato), PVP y SDS. Otras alternativas pueden ser posibles.

En otro aspecto la presente invención proporciona una formulación líquida oral que comprende el Compuesto A o B, agua y al menos un agente adicional. Los agentes adicionales incluyen:

- 15 i. polietilenglicol (PEG) y opcionalmente también etanol y/o ácido tartárico y/o ácido cítrico y/o ácido clorhídrico; o
- ii. cloruro de sodio (el que será disuelto en la formulación), y opcionalmente también etanol; o
- iii. ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para llevar el pH a un valor adecuado (particularmente en el rango de 3 – 8); o
- 20 iv. DMA (dimetil acetamida) y opcionalmente también un triglicérido de cadena mediana (tal como migliol); o
- v. una β -ciclodextrina (tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina);
- vi. un modificador de tonicidad tal como cloruro de sodio y/o manitol.

25 En un aspecto adicional la presente invención proporciona una solución oral que comprende un Compuesto A o B, agua y al menos un agente adicional como se citó en (i) a (vi) anteriormente.

En otro aspecto la invención proporciona una formulación acuosa del Compuesto A o B que comprende un agente de solubilización tal como un polietilenglicol, β -ciclodextrina (tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina), sorbitol o etanol.

- 13 -

En un aspecto adicional la presente invención proporciona una formulación de solución oral que comprende el Compuesto A o B y etanol. Esta formulación puede además comprender un triglicérido de cadena mediana (tal como migliol).

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona una formulación de solución oral que comprende un compuesto de la fórmula (I) y DMA. Esta formulación puede comprender adicionalmente un triglicérido de cadena mediana (tal como migliol).

En un aspecto adicional de la invención una formulación de la invención es adaptada para ser adecuada para administración parenteral. El término "parenteral" incluye cualquier modo de administración que no comprenda la administración peroral al tracto gastrointestinal e incluye la administración subcutánea, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, intrabucal, intracutánea, intramuscular, intralipomatosa, intraperitoneal, rectal, sublingual, tópica, por inhalación, o por cualquier otra vía parenteral.

Las formulaciones apropiadas de la invención que son administradas por vía parenteral incluyen aquellas en las que el Compuesto A o B es presentado junto con un portador acuoso, tal como agua.

Una formulación de la presente invención que comprende un portador acuoso puede comprender además uno o más excipientes, tales como un conservante antimicrobiano; un modificador de tonicidad (por ejemplo cloruro de sodio, manitol o glucosa); un agente de ajuste de pH (por ejemplo un ácido o base inorgánica común, que incluye ácido clorhídrico hidróxido de sodio); un agente de control del pH (esto es, un buffer; por ejemplo ácido tartárico, ácido acético o ácido cítrico); un surfactante (por ejemplo dodecil sulfato de sodio (SDS) o SolutolTM); un solubilizador que sirve para ayudar a solubilizar el principio activo (por ejemplo etanol, un polietilenglicol o hidroxipropil- β -ciclodextrina o polivinil cloruro (PVP)); o un antioxidante.

Las formulaciones parenterales pueden estar en forma de suspensiones del principio activo en asociación con un solvente acuoso o, más particularmente soluciones acuosas (esto es, soluciones del compuesto activo que incluyen agua como solvente). En este contexto, el término "solución acuosa" incluye formulaciones en las que al menos 99% del principio activo está en solución a una temperatura por encima de 5°C y a presión atmosférica, y el término "suspensión" significa que más de 1% del principio activo no está en solución en tales condiciones. Los agentes de dispersión típicos para las suspensiones son hidroxipropil metilcelulosa, AOT, PVP y SDS, pero otras alternativas son posibles.

- 14 -

El número de excipientes empleados en las formulaciones perorales y parenterales de la invención depende de muchos factores, tales como la naturaleza y cantidad del principio activo presente, y la cantidad de diluyente/portador (solvente acuoso o de otro tipo) que es incluido.

En otro aspecto la presente invención proporciona una formulación parenteral que comprende un Compuesto A o B, agua y al menos un agente adicional. Los agentes adicionales incluyen:

- i. polietilenglicol (PEG) y opcionalmente también etanol y/o ácido tartárico y/o ácido clorhídrico; o
- ii. cloruro de sodio (el que será disuelto en la formulación), y opcionalmente también etanol; o
- iii. ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para llevar el pH a un valor adecuado (particularmente en el rango 3.5-8); o
- iv. DMA (dimetil acetamida) y opcionalmente también un triglicérido de cadena mediana (tal como migliol); o
- v. una β -ciclodextrina (tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina);
- vi. un modificador de tonicidad tal como cloruro de sodio y/o manitol.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona una solución inyectable que comprende un Compuesto A o B, agua y al menos un agente adicional como se citó en (i) a (vi) anteriormente.

En otro aspecto la invención proporciona una formulación acuosa del Compuesto A o B que comprende un agente de solubilización tal como un polietilenglicol, β -ciclodextrina (tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina), sorbitol o etanol.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona una formulación parenteral que comprende el Compuesto A o B y etanol. Esta formulación puede comprender adicionalmente un triglicérido de cadena mediana (tal como migliol).

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona una formulación parenteral que comprende un compuesto de la fórmula (I) y DMA. Esta formulación puede comprender adicionalmente un triglicérido de cadena mediana (tal como migliol).

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona una formulación sólida que comprende celulosa microcristalina y polivinil pirrolidona (PVP); o que comprende celulosa microcristalina y sodio almidón glicolato.

- 15 -

Las formulaciones de la invención, tales como las formulaciones parenterales que comprenden sales pueden ser preparadas por adición de un diluyente/portador a la sal apropiada preparada previamente.

Las composiciones que incluyen el principio activo también pueden ser proporcionadas en una forma sólida adecuada para su uso en la preparación de una formulación de la invención (por ejemplo una solución, tal como una solución acuosa, por ejemplo para la administración parenteral) *ex tempore*. Tales composiciones pueden estar en forma de un sólido que comprende el principio activo, opcionalmente en presencia de uno o más excipientes adicionales como se definió aquí anteriormente y, opcionalmente, hasta 10% (p/p) de diluyente y/o portador como se definió aquí anteriormente. dichas composiciones son de aquí en adelante referidas como "las composiciones sólidas de la invención".

Las composiciones sólidas de la invención pueden ser hechas mediante la eliminación del diluyente/portador (por ejemplo el solvente) de una formulación de la invención, o una formulación concentrada de la invención, que puede estar por ejemplo en forma de una solución, tal como una solución acuosa.

En otro aspecto la presente invención proporciona una formulación de liberación inmediata que se puede administrar de forma oral, que comprende el Compuesto A o B, un portador (tal como celulosa microcristalina), un desintegrante (tal como sodio almidón glicolato), un aglutinante (tal como polivinil pirrolidona) y un lubricante (tal como estearil fumarato de sodio). Una formulación de este tipo puede comprender también un portador adicional (o relleno) tal como manitol.

Las formulaciones de la invención que están en forma de tabletas de liberación inmediata pueden ser preparadas poniendo el principio activo en asociación con el diluyente/portador usando técnicas estándares, y usando equipamiento estándar, conocido por la persona experimentada, incluyendo la granulación en seco o húmeda, compresión/compactación directa, secado, trituración, mezclado, formación de tabletas y recubrimiento, así como combinaciones de estos procesos, por ejemplo como es descrito de aquí en adelante. En un aspecto de la invención, las sales de adición ácidas de los compuestos de la fórmula (I) en forma cristalina son formuladas en tabletas.

Se proporciona así un proceso para la formación de una composición sólida adecuada para su uso en la preparación de una formulación de la invención (por ejemplo una solución, tal como una solución acuosa) *ex tempore*, dicho proceso comprende la eliminación del diluyente/portador (por ejemplo el solvente) de una formulación de la invención, o una formulación concentrada de la invención.

- 16 -

Los solventes pueden ser eliminados por medio de una variedad de técnicas conocidas por aquellos experimentados en el arte, por ejemplo la evaporación (bajo presión reducida o de otra manera), secado por congelación, o cualquier proceso de eliminación del solvente (secado) que elimine el solvente (tal como el agua) mientras que mantiene la integridad del principio activo. Un ejemplo de secado es el secado por congelación.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición sólida secada por congelación (liofilizada) de la invención.

En la preparación de las composiciones sólidas de la invención, la persona experimentada apreciará que excipientes adicionales apropiados pueden ser añadidos en una etapa adecuada antes de la eliminación del diluyente/portador. Por ejemplo, en el caso de las soluciones acuosas, el pH puede ser controlado y/o ajustado como se describió aquí anteriormente. Por otra parte, un excipiente adicional apropiado puede ser añadido con vistas a ayudar a que se forme una composición sólida de la invención durante el proceso de eliminación del diluyente/portador (por ejemplo manitol, sucrosa, glucosa, manosa o trehalosa).

Una composición sólida del Compuesto A o B, incluye, por lo tanto, una composición en la que el contenido del solvente (por ejemplo agua), distinto de un solvente de cristalización, no es mayor del 10%, tal como menor del 2% de solvente no unido, tal como agua.

Las formulaciones de la invención pueden ser esterilizadas, por ejemplo por filtración estéril o autoclave, y/o rellenas en paquetes primarios, tales como viales, cartuchos y jeringuillas prerrellenas. Tales pasos de procesamiento también pueden tener lugar antes del secado para formar una composición sólida de la invención.

Antes de la administración, la composición seca sólida puede ser reconstituida y/o diluida en, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica, solución de glucosa o cualquier otra solución adecuada.

La cantidad de diluyente/portador en una formulación oral (por ejemplo tableta de liberación inmediata) de la invención depende de muchos factores, tales como la naturaleza y la cantidad del principio activo que es empleado y la naturaleza, y las cantidades, de cualquier otro constituyente (por ejemplo otros excipientes) que están presentes en la formulación, pero es típicamente hasta 40% (p/p), particularmente hasta 30%, más particularmente hasta 20%, y particularmente hasta 10% (p/p) de la composición final. La cantidad de excipientes adicionales en una formulación oral de este tipo de la invención también depende de factores, tales como la naturaleza y cantidad del principio activo que es empleado, así como la naturaleza, y las cantidades, de cualquier otro

- 17 -

constituyente (por ejemplo diluentes/portadores y/u otros excipientes adicionales) que están presentes en la formulación, pero, para los lubricantes y ligantes es típicamente hasta 5% (p/p), y para los aglutinantes y desintegrantes es típicamente hasta 10% (p/p) de la composición final.

Las formulaciones de la invención son administradas a pacientes mamíferos (incluyendo los humanos), y de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona así una formulación de la invención para su uso como un compuesto farmacéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en una formulación de liberación modificada como es descrito en la solicitud internacional de patente WO 03/101424, la divulgación relevante de dicho documento es incorporada aquí como referencia.

Una persona experta en el arte entenderá que el término composición farmacéutica de “liberación modificada” incluye cualquier composición/formulación en la cual el inicio y/o la tasa de liberación del fármaco es alterada por manipulaciones del galeno, e incluye así la definición proporcionada en la *United States Pharmacopeia* (USP XXII) en las páginas xliii y xliv de la parte del prefacio/preámbulo, la divulgación relevante de dicho documento es incorporada aquí como referencia.

En el presente caso, la liberación modificada puede ser proporcionada por medio de un portador farmacéuticamente aceptable apropiado, y/u otros medios, dicho portador o medio (según sea apropiado) da origen a una alteración del inicio y/o la tasa de liberación del principio activo. Así, aquellos expertos en el arte entenderán que el término incluye composiciones que son adaptadas (por ejemplo como es descrito aquí) para proporcionar una liberación del fármaco “sostenida”, “prolongada” o “extendida” (en la cual el fármaco es liberado a una tasa suficientemente retardada para producir una respuesta terapéutica durante un período de tiempo requerido, opcionalmente incluyendo la provisión de una cantidad inicial del fármaco haciéndolo disponible dentro de un tiempo predeterminado a continuación de la administración para provocar una respuesta terapéutica inicial deseada); composiciones que proporcionan una liberación del fármaco “retardada” (en la cual la liberación del fármaco es retardada hasta una región específica del tracto gastrointestinal es alcanzada, después de lo cual la liberación puede ser pulsátil o modificada posteriormente como se indicó anteriormente); así como las llamadas composiciones de “acción repetida” (en las que una dosis del fármaco es liberada inmediatamente o un poco después de la administración y las otras dosis son liberadas en un momento posterior).

Se prefiere que las composiciones de la invención proporcionen una liberación retardada o, más particularmente, una liberación sostenida (esto es, prolongada o extendida) del fármaco durante un período de tiempo. Las composiciones más particulares de la invención pueden ser adaptadas (por ejemplo como es descrito aquí) para proporcionar una dosis suficiente del fármaco durante el
5 intervalo de dosificación (independientemente del número de dosis por unidad de tiempo) para producir un efecto terapéutico deseado. La liberación puede ser uniforme y/o constante durante un período de tiempo extendido, o de otra manera.

Las composiciones de la invención pueden, por ejemplo, estar en forma de una o más de las siguientes, siendo todas bien conocidas por aquellos expertos en el arte:

- 10 (a) Pellets, tabletas o cápsulas recubiertas, las cuales pueden ser designadas para la liberación de al menos parte del fármaco cuando la formulación en cuestión alcanza una región particular del tracto gastrointestinal. Tales tabletas pueden, por ejemplo ser proporcionadas con alguna forma de recubrimiento gastroresistente, tal como una capa de recubrimiento entérico, proporcionando la liberación de al menos parte del fármaco presente en la formulación en una
15 parte específica del tracto gastrointestinal, tal como las regiones del intestino.
- (b) Sistemas de unidad múltiple o multiparticulados, los cuales pueden estar en forma de micropartículas, microesferas o pellets que comprenden el fármaco (donde las unidades múltiples/multiparticuladas pueden proporcionar el vaciamiento gradual de la formulación que contiene el fármaco del estómago al duodeno y luego a través del intestino delgado y
20 grueso mientras libera el fármaco a una tasa predeterminada).
- (c) Formulaciones que comprenden dispersiones o soluciones sólidas del compuesto activo en una matriz, la cual puede ser en forma de una cera, goma o grasa, o, particularmente, en forma de un polímero, en el cual la liberación del fármaco tiene lugar por medio de la erosión gradual de la superficie de la tableta y/o la difusión.
- 25 (d) Sistemas que comprenden una capa bioadhesiva, dicha capa puede proporcionar la prolongada retención de la composición de la invención en una región particular del tracto gastrointestinal (por ejemplo el estómago). Este incluye sistemas flotantes o de inmersión (esto es, sistemas de baja y alta densidad, respectivamente), así como los llamados sistemas de "agrandamiento del volumen".
- 30 (e) Los llamados dispositivos "pendientes", en los cuales el fármaco está unido a una resina de intercambio iónico, la cual proporciona una liberación gradual del fármaco por medio de la

influencia de otros iones presentes en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, el ambiente ácido del estómago.

(f) Dispositivos en los cuales la tasa de liberación del fármaco es controlada por medio de su potencial químico (por ejemplo la Bomba Osmótica).

5 (g) Sistemas en los cuales el fármaco es liberado por difusión a través de membranas, incluyendo los sistemas multicapas.

(h) Dispositivos que actúan de acuerdo con una señal externa, para liberar una pequeña cantidad del fármaco.

10 (i) Sistemas activos, autoprogramados, los cuales pueden contener un elemento sensor, dicho elemento responde a un ambiente biológico particular para modular la expedición del fármaco.

(j) Depósitos de liberación controlada silásticos, donde se libera el fármaco como una función de la difusión de agua y/o fluidos gastrointestinales en el dispositivo a través de un puerto de entrada/salida, resultando en la disolución y posterior liberación del fármaco.

15

Los principios anteriores son discutidos en detalle en publicaciones anteriores sobre la materia que incluyen *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, 6, 57 (1984); *Medical Applications of Controlled Release*, Vol II, eds. Langer y Wise (1984) Boca Raton, Florida, en las páginas 1 a 34; *Industrial Aspects of Pharmaceutical Compounds*, ed. Sandel, Swedish
20 Pharmaceutical Press (1993) en las páginas 93 a 104; y páginas 191 a 211 de "*Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*", ed. M. E. Aulton (1988) (Churchill Livingstone); así como las referencias citadas en los documentos antes mencionados, la divulgación de todos esos documentos es incorporada aquí como referencia.

25 En un aspecto adicional la invención proporciona una formulación de liberación modificada que comprende una matriz en forma de gel. La matriz particularmente comprende hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carragenina iota, dodecil sulfato de sodio (SDS) y/o goma de xantano. Más particularmente la matriz comprende hidroxipropil metil celulosa (HPMC), carragenina iota y/o PEO. La HPMC puede ser una o una mezcla de dos o más HPMC de diferentes viscosidades o pesos moleculares (como es descrito en cualquier lugar a continuación).

30 La invención también proporciona una formulación de liberación modificada que comprende uno o más HPMC y uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que comprende:

al

carragenina iota, celulosa microcristalina, un lubricante (tal como estearil fumarato de sodio) o manitol.

La invención proporciona además, en un aspecto adicional, una formulación de liberación modificada que comprende goma de xantano; o que comprende carragenina iota y PEO (como es
5 descrito a continuación).

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas pueden así ser preparadas de acuerdo con técnicas estándares en farmacia, como es descrito aquí o en los documentos antes mencionados, y/o las cuales son bien conocidas.

10 En particular, en las composiciones de la invención, el principio activo es proporcionado junto con un portador farmacéuticamente aceptable. Una composición particular de la invención es presentada en forma de principio activo en una matriz de polímero.

En este sentido, en particular las composiciones de la invención son proporcionadas para la administración oral en forma del llamado sistema de liberación modificada "hinchado", o un
15 sistema de liberación modificada con "matriz en forma de gel", en el cual el principio activo es proporcionado junto con un polímero que se hincha en un medio acuoso (esto es, un "componente hidrofílico en forma de gel"). Debe entenderse que el término "medio acuoso" incluye en este contexto agua, y líquidos que son, o se aproximan a, aquellos presentes en el tracto gastrointestinal de un mamífero. Tales sistemas de polímeros típicamente comprenden estructuras hidrofílicas
20 macromoleculares, las cuales en una forma seca pueden estar en un estado vídrioso, o al menos parcialmente cristalino, y que se hinchan cuando entran en contacto con el medio acuoso.

La liberación modificada del fármaco es así efectuada por uno o más de los siguientes procesos: transporte del solvente en la matriz del polímero, hinchado del polímero, difusión del fármaco a través de polímero hinchado y/o erosión del polímero, uno o más de los cuales puede
25 servir para liberar el fármaco lentamente de la matriz del polímero en un medio acuoso.

Así, los materiales poliméricos adecuados (actuando como portadores), los cuales pueden ser usados como el componente hidrofílico en forma de gel de una composición de liberación modificada con matriz en forma de gel incluyen aquellos con un peso molecular por encima de 5000 g/mol, y los que:

- 30 (a) son al menos escasamente solubles en; o
(b) se hinchan cuando se colocan en contacto con,

medio acuoso (como es definido aquí anteriormente), permitiendo así la liberación del fármaco del portador.

Los polímeros con matriz en forma de gel adecuados, que pueden ser sintéticos o naturales, incluyen así polisacáridos, tales como maltodextrina, xantano, escleroglucano dextrana, almidón, alginatos, pululano, ácido hialorónico, quitina, quitosan y similares; otros polímeros naturales, tales como proteínas (albúmina, gelatina etc.), poli-L-lisina; sodio ácido poli(acrílico); poli(hidroxialquilmetacrilatos) (por ejemplo poli(hidroxietilmetacrilato)); carboxipolimetileno (por ejemplo CarbopolTM); carbómero; polivinilpirrolidona; gomas, tales como goma guar, goma arábiga, goma karaya, goma ghatti, goma de acacia, goma de tamarindo, goma gellan, goma tragacanto, agar, pectina, glúten y similares; poli(vinil alcohol); etileno vinil alcohol; óxido de poli(etileno) (PEO); y ésteres de celulosa, tales como hidroximetilcelulosa (HMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), carboxietilcelulosa (CEC), etilhidroxietilcelulosa (EHEC), carboximetilhidroxietilcelulosa (CMHEC), hidroxipropilmetil-celulosa (HPMC), hidroxipropiletilcelulosa (HPEC) y carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC); así como copolímeros y/o mezclas (simples) de cualquiera de los polímeros anteriores. Algunos de los polímeros antes mencionados pueden además ser reticulados por medio de técnicas estándares.

Para las composiciones de la invención en forma de sistemas con matriz en forma de gel, se prefiere que el polímero principal hinchado que se emplee sea HPC, maltodextrina, escleroglucano o carboxipolimetileno, más particularmente, PEO o xantano, y, especialmente, HPMC, así como copolímeros y/o mezclas (simples) de cualquiera de estos polímeros. La carragenina iota es una alternativa.

Cuando son empleados PEO, xantano y HPMC en (o sea, como al menos uno de los polímeros de) el componente hidrofílico en forma de gel, los pesos moleculares preferidos (o sea, pesos moleculares promedios en peso, como se determinó por técnicas estándares, tal como osmometría, cromatografía por exclusión de tamaño con un detector de refracción (en el cual peso molecular es determinado por medio de curvas de calibración estándares), técnicas de dispersión de la luz y/o ultracentrifuga, para estos polímeros están en el rango de 5000 g/mol hasta 200 000 000 g/mol, tal como hasta 100 000 000 g/mol, particularmente hasta 25 000 000 g/mol y más particularmente hasta 20 000 000 g/mol. Las mezclas de polímeros HPMC, PEO y xantano con diferente pesos moleculares dentro de estos rangos pueden ser empleadas.

Los polímeros HPMC adecuados también incluyen aquellos que producen soluciones 2% p/p de polímero en agua con viscosidades, según se midió por técnicas estándares, tal como aquellas descritas generalmente en la *United States Pharmacopeia* XXIV (USP XXIV/NF19) en la página 2002 *et seq.*, así como, específicamente, en la páginas 843 y 844 (la divulgación relevante de este documento es incorporada aquí como referencia), de entre 3 y 150 000 cps (a 20°C), tal como entre 10 y 120 000 cps, particularmente entre 30 y 50 000 cps y más particularmente entre 50 y 15 000 cps. Las mezclas de polímeros HPMC con diferentes viscosidades dentro de estos rangos pueden ser empleadas, para, por ejemplo, producir mezclas HPMC que producen soluciones como se mencionó anteriormente con viscosidades “promedio” (es decir, una viscosidad para la mezcla) dentro de los rangos preferidos antes mencionados. De manera similar, las mezclas de polímeros HPMC (con viscosidades y/o “viscosidades “promedio” dentro de estos rangos) con otros polímeros antes mencionados pueden ser empleadas. Los polímeros HPMC adecuados incluyen aquellos que cumplen con los tipos de sustitución estándar de la *United States Pharmacopeia* 2208, 2906, 2910 y 1828 (véase USP XXIV/NF19 para más detalles). Los polímeros HPMC adecuados así incluyen aquellos vendidos bajo la marca comercial METHOCELTM (Dow Chemical Corporation) o la marca comercial METOLOSETM (Shin-Etsu).

Los polímeros de xantano adecuados incluyen aquellos que producen soluciones 1% p/p de polímero en agua con viscosidades, según se midió por técnicas estándares, tal como aquellos descritos generalmente en la *United States Pharmacopeia* XXIV (USP XXIV/NF19) en la página 2002 *et seq.*, así como, específicamente, en las páginas 2537 y 2538 (la divulgación relevante de este documento es incorporada aquí como referencia), de entre 60 y 2000 cps (a 24°C), por ejemplo entre 600 y 1800 cps y particularmente entre 1200 y 1600 cps. Las mezclas de polímeros de xantano con diferentes viscosidades dentro de estos rangos pueden ser empleadas, para, por ejemplo, producir mezclas de xantano que producen soluciones como se mencionó anteriormente con viscosidades “promedio” (es decir, una viscosidad para la mezcla) dentro de los rangos preferidos antes mencionados. De manera similar, las mezclas de polímeros de xantano (con viscosidades y/o viscosidades “promedio” dentro de estos rangos) con otros polímeros antes mencionados pueden ser empleadas. Los polímeros de xantano adecuados incluyen aquellos vendidos bajo las marcas comerciales XANTURALTM y KELTROLTM (CPKelco), y SATIAXANETM (Degussa, Texturant Systems).

La elección del polímero será determinada por la naturaleza del principio activo/fármaco que es empleado en la composición de la invención así como la tasa de liberación deseada. En

ad

particular, será apreciado por la persona experimentada, por ejemplo en el caso de HPMC, que un peso molecular más alto, en general, proporcionará una tasa de liberación más lenta del fármaco de la composición. Por otra parte, en el caso de HPMC, diferentes grados de sustitución de los grupos metoxil y grupos hidroxipropoxil originará cambios en la tasa de liberación del fármaco de la composición. En este sentido, y como se declaró anteriormente, puede ser deseable proporcionar las composiciones de la invención en forma de sistemas con matriz en forma de gel en los que el polímero portador es proporcionado por medio de una mezcla de dos o más polímeros de, por ejemplo, diferentes pesos moleculares, por ejemplo como es descrito de aquí en adelante, para producir un perfil de liberación deseado o requerido particular.

Cuando están en forma de sistemas con matriz en forma de gel, también se ha encontrado que la tasa de liberación del fármaco de las composiciones de la invención puede ser controlada además por medio del control de la proporción fármaco:polímero dentro de, y la proporción área de superficie:volume de, las composiciones individuales (por ejemplo tabletas) que comprenden el fármaco y el sistema portador del polímero.

Las composiciones de la invención, si están en forma de sistemas con matriz en forma de gel o de otra manera, pueden contener uno o más excipientes adicionales (además del sistema portador del polímero) para modificar adicionalmente la liberación del fármaco, para mejorar las propiedades físicas y/o químicas de la composición final, y/o para facilitar el proceso de fabricación. Tales excipientes son convencionales en la formulación de composiciones de liberación modificada.

Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes diluentes: fosfato de calcio (monofosfato de calcio, difosfato de calcio y trifosfato de calcio), lactosa, celulosa microcristalina, manitol, sorbitol, dióxido de titanio, silicato de aluminio y similares. Los diluentes particulares incluyen celulosa microcristalina y también manitol.

Las composiciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes lubricantes: estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio y similares.

Las composiciones de la invención pueden contener un ligante, tal como una sílice coloidal.

Las composiciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes aglutinantes: polivinilpirrolidona, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, un polietilenglicol (PEG), un HPMC de bajo peso molecular, un MC de bajo peso molecular, un HPC de bajo peso molecular y similares. Los aglutinantes particulares incluyen celulosa microcristalina.

as

Las composiciones de la invención pueden contener uno o más de los siguientes agentes de control del pH: ácidos orgánicos (por ejemplo ácido cítrico y similares) o sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio) de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo sales de sodio, magnesio o calcio) de ácidos inorgánicos (tal como ácido carbónico o ácido fosfórico), óxidos de magnesio, así como metabisulfatos, propionatos, sorbatos y sulfatos de metales alcalinos, y alcalinos térreos (por ejemplo sodio, calcio, potasio y similares).

Otros excipientes adicionales pueden incluir colorantes, aromatizantes, agentes de solubilización (tal como SDS), agentes de recubrimiento, conservantes, etc.

Las combinaciones de los excipientes adicionales declarados anteriormente pueden ser empleadas.

Será apreciado que algunos de los excipientes adicionales antes mencionados, que pueden estar presentes en la composición final de la invención, pueden tener más de una de las funciones declaradas anteriormente. Además, otros excipientes mencionados anteriormente también pueden funcionar como parte de un componente hidrofílico en forma de gel en un sistema con matriz en forma de gel.

La cantidad total de los otros excipientes (sin incluir, en el caso de los sistemas con matriz en forma de gel, el(los) portador(es) de polímero principal(es)) que pueden estar presentes en la composición de la invención dependerá de la naturaleza de la composición, así como de la naturaleza, y las cantidades, de los otros constituyentes de esa composición, y pueden estar en una cantidad de hasta 85%, por ejemplo entre 0.1 a 75%, tal como 0.2 a 65%, particularmente 0.3 a 55%, más particularmente 0.5 a 45% y especialmente 1 a 40%, tal como 2 a 35% p/p. en cualquier caso, la elección, y cantidad, del(de los) excipiente(s) pueden ser determinados de manera rutinaria (o sea, sin recurrir a un gasto inventivo) por la persona experimentada.

En los sistemas con matriz en forma de gel, la cantidad de polímero en el sistema debe ser suficiente para asegurar que una dosis suficiente del fármaco sea proporcionada durante el intervalo de dosificación para producir el efecto terapéutico deseado. Así, para un sistema con matriz en forma de gel, se prefiere que el mismo tome al menos 2 horas (particularmente al menos 4 horas, especialmente al menos 6 horas) para 80% (especialmente 60%) del contenido inicial del fármaco de la composición a ser liberado a un paciente después de la administración bajo las condiciones de prueba descritas aquí a continuación, y particularmente durante un período de entre 8 y 24 horas. Más particularmente al menos 80% del contenido inicial del fármaco de la composición es liberado en un momento cualquiera entre 8 y 24 horas. Las cantidades adecuadas de polímero que pueden

af

ser incluidas, las que dependerán *inter alia* del principio activo que es empleado en la composición, cualquier excipiente que pueda estar presente y la naturaleza del polímero que es empleado, están en el rango de 5 a 99.5%, por ejemplo 10 a 95%, particularmente 30 a 80% p/p. En cualquier caso, la elección, y cantidad, de polímero pueden ser determinadas de manera rutinaria por la persona experimentada.

En otra formulación particular se prefiere que los compuestos de la invención sean formulados juntos en una composición con matriz en forma de gel que comprende carragenina iota y uno o más polímeros neutros en forma de gel.

La carragenina iota está particularmente presente en una preparación particular de este tipo a un nivel de más de 15% por peso. Los grados particulares de la carragenina iota incluyen carragenina iota de grado farmacéutico (por ejemplo, disponible de FMC Biopolimer), que tiene una viscosidad no menor de 5 centipoise (cps), particularmente en el rango de 5-10 cps (para una solución 1.5% calentada a 82°C, después de lo cual la viscosidad es medida a 75°C con un viscosímetro Brookfield LV ajustado con un eje #1 que corre a una velocidad de 30rpm), y carragenina iota de grado técnico (por ejemplo, disponible de Fluka Biochemica), la cual particularmente tiene una viscosidad no menor de 14 mPa.s, para una solución acuosa 0.3 % calentada a 20°C, después de lo cual la viscosidad es medida usando un viscosímetro de bola descendente, del tipo Haake, usado junto con un termostato Lauda C3 y Hakke Mess-System III, y usando bolas de acero inoxidable recubiertas con oro de densidad 7.8 g/cm³.

El polímero neutro en forma de gel puede ser un polímero(s) neutro simple o una mezcla de más de uno, que tiene propiedades de gel y que tiene sustancialmente una solubilidad independiente del pH. El polímero neutro en forma de gel está, particularmente, presente en la formulación a un nivel de más de 10% pero particularmente más de 20% por peso.

Los polímeros neutros en forma de gel adecuados incluyen óxido de polietileno (PEO), derivados y miembros de la familia PEO (por ejemplo, polietilenglicol (PEG)), particularmente existiendo de manera natural en estado sólido, de peso molecular o viscosidad adecuados. Si se usa como un polímero neutro en forma de gel simple, un PEO particularmente tiene un MW de ≥ 4 millones (4M), correspondiendo a un rango de viscosidad de la solución acuosa de 1650-5500 mPa.s (o 1650-5500 cps; medido para una solución acuosa 1% a 25°C, usando un viscosímetro Brookfield RVF, con eje No. 2, a 2 rpm). Otros ejemplos de PEO adecuados incluyen un PEO de MW de alrededor de 5 millones (5M), correspondiendo a un rango de viscosidad de la solución acuosa de 5500 - 7500 mPa.s, o un MW de PEO de alrededor de 8 millones (8M), correspondiendo

a un rango de viscosidad de la solución acuosa de 10000–15000 mPa.s. Este rango cubre el valor para la viscosidad de la solución típica (en cps) medida a 25°C, citada para este polímero, en la USP 24/NF 19, 2000 edición, pp. 2285–2286. Si el PEG es usado como un polímero neutro en forma de gel simple este particularmente tiene un alto peso molecular, por ejemplo, un MW de
5 alrededor de 20000, correspondiendo a un rango de viscosidad de 2700–3500 mPa.s (o 2700–3500 cps), medida usando una solución acuosa 50% (p/p) a 20°C, usando un viscosímetro capilar (Ubbelohde o equivalente). [Ref: European Pharmacopoeia 3^a Ed., 2000, Suplemento, pp. 908–909.]

Otros polímeros neutros en forma de gel adecuados incluyen derivados de celulosa tal como
10 hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) o hidroxietilcelulosa (HEC) con viscosidades apropiadamente altas (por ejemplo “HPMC 50 cps”, “HPMC 10000 cps”, “HPMC 15000 cps”, “HEC tipo HH” o “HEC tipo H”). Cuando se usa como un polímero neutro simple, los polímeros de hidroxipropilmetil celulosa como “HPMC 10000 cps” y “HPMC 15000 cps” tienen, respectivamente, viscosidades aparentes de 7500–14000 mPa.s (o 7500 – 14000 cps), y 11250–
15 21000 mPa.s (o 11250–21000 cps), cuando se miden a 20°C con una solución acuosa 2% (p/p), calculado con referencia a la sustancia seca, usando un viscosímetro capilar (Ubbelohde o equivalente). Un tipo de polímero de hidroxietilcelulosa, por ejemplo, “Natrosol 250 Pharma, tipo HH”, de Hercules Incorporated (Aqualon), muestra típicamente una viscosidad Brookfield de alrededor de 20 000 mPa.s usando un instrumento Brookfield Synchro–Lectric Modelo LVF, a las
20 condiciones de concentración de la solución 1%, eje no. 4, velocidad del eje 30 rpm, factor 200, 25°C (Véase Natrosol Physical and Chemical Properties booklet, 33.007–E6 (1993), p. 21).

Las formulaciones particulares que pueden ser mencionadas incluyen aquellas en las que el compuesto de la invención es formulado junto con la carragenina iota y HPMC (10 000 cps) en una proporción de 50:50 (% p), o junto con la carragenina iota y HPMC (50 cps) & HPMC (10 000 cps)
25 en una proporción de 35:60:5 (% p), o junto con la carragenina iota y PEO 4M en una proporción de 50:50 (% p). Los excipientes adicionales particulares en dichas formulaciones incluyen lubricantes, tal como estearil fumarato de sodio.

En un aspecto la invención proporciona una formulación no inyectable de la invención que comprende el Compuesto A o B; un HPMC y un lubricante (tal como estearil fumarato de sodio). En
30 un aspecto adicional la formulación puede comprender una mezcla de 2 o más HPMC de diferentes viscosidades (tal como 10 000 cPs y 50 cPs). Además, la formulación puede adicionalmente

- 27 -

comprender un agente de solubilización [tal como dodecil sulfato de sodio (SDS), lauril sulfato de sodio o aceite castor hidrogenado polioxil 40].

Las cantidades adecuadas del principio activo en las composiciones de la invención, si están en forma de sistemas con matriz en forma de gel o de otra manera, depende de muchos factores, tales como la naturaleza del ingrediente (base libre/sal etc.), la dosis que es requerida, y la naturaleza, y las cantidades, de otros constituyentes de la composición. Sin embargo, estos pueden estar en el rango 0.5 a 80%, por ejemplo 1 a 75%, tal como 3 a 70%, particularmente 5 a 65%, más particularmente 10 a 60% y especialmente 15 a 55% p/p. En cualquier caso, la cantidad del principio activo a ser incluida puede ser determinada de manera rutinaria por la persona experimentada.

Una dosis diaria típica del Compuesto A o B está en el rango 0.001 a 100 mg/kg peso corporal de base libre, independientemente del número de dosis individuales que son administradas durante el curso de ese día. Una dosis diaria particular está en el rango de 20-600 mg.

Las composiciones de la invención tal como aquellas descritas aquí en adelante pueden ser hechas de acuerdo con técnicas bien conocidas tal como aquellas descritas en las referencias mencionadas aquí en adelante. Las composiciones de la invención que están en forma sistemas con matriz en forma de gel puede ser preparadas por técnicas es, y usando equipamiento estándar, conocido por la persona experimentada, que incluye granulación en seco o húmeda, compresión/compactación directa, secado, trituración, mezclado, formación de tabletas y recubrimiento, así como combinaciones de estos procesos, por ejemplo como es descrito de aquí en adelante.

Aunque las composiciones de la invención son particularmente adaptadas para ser administradas oralmente, su uso no está limitado a ese modo de administración. Las composiciones de liberación parenteral modificada de la invención, que pueden incluir sistemas que son bien conocidos por aquellos experimentados en el arte, tales como los que se basan en poloxámeros, microesferas biodegradables, liposomas, suspensiones en aceites y/o emulsiones, pueden ser preparadas de acuerdo con técnicas estándares, por ejemplo como es descrito por Leung y otros en "Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications" (Drugs and the Pharmaceutical Sciences; vol. 29), 2ª edición, eds. Robinson y Lee, Dekker (1987) en el Capítulo 10, página 433, la divulgación de dicho documento es incorporada aquí como referencia.

Las composiciones de la invención pueden ser dosificadas una o más veces al día (particularmente una vez, pero no más de dos veces, al día), independientemente del número de

- 28 -

unidades individuales (formulaciones/composiciones) que son administradas como parte de una "dosis".

Las formulaciones de la invención son administradas a pacientes mamíferos (que incluye humanos) y de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona así una formulación de la invención para su uso como un compuesto farmacéutico.

Los compuestos de la invención son útiles ya que son metabolizados en el cuerpo a continuación de la administración para formar compuestos que poseen actividad farmacológica. Estos son por lo tanto indicados como compuestos farmacéuticos, y en particular como profármacos de compuestos farmacológicamente activos.

En particular, los compuestos de la invención son metabolizados en el cuerpo para formar potentes inhibidores de trombina, por ejemplo como es demostrado en las pruebas descritas en WO 02/44145. Se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de condiciones donde la inhibición de trombina es requerida o deseable, que incluyen aquellos descritos en WO 02/44145, la divulgación de dicho documento es incorporada aquí como referencia.

El Ejemplo 46 de WO 02/44145 divulga que el compuesto del Ejemplo 3 de WO 02/44145 (es decir, el Compuesto C divulgado aquí) fue probado en la Prueba A de WO 02/44145 y se encontró que exhibe valores $TT\ IC_{50}$ menores que $0.02\ \mu M$. El Ejemplo 47 de WO 02/44145 divulga que el compuesto del Ejemplo 3 de WO 02/44145 (es decir, el Compuesto C divulgado aquí) fue probado en la Prueba D de WO 02/44145 y se encontró que exhibe un valor $APTT\ IC_{50}$ menor que $1\ \mu M$. El Compuesto C es formado por el metabolismo (in-vivo) de los compuestos de la presente invención.

Las dosis de un compuesto de la invención en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de pacientes mamíferos, especialmente humanos, están en el rango de 2 a 600 mg (particularmente en el rango de 20 a 500 mg) por día en la administración peroral, y de 1 a 100 mg por día en la administración parenteral y/o de 0.003 a 60 mg/kg, particularmente de 0.03 a 15 mg/kg, peso corporal por día en la administración peroral y de 0.0015 a 30 mg/kg, particularmente de 0.015 a 7.5 mg/kg, peso corporal en la administración parenteral.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un método de tratamiento de una afección donde la inhibición de trombina es requerida o deseada, dicho método incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la

invención a un paciente en necesidad de tal tratamiento. Para evitar dudas, por "tratamiento" se incluye el tratamiento terapéutico, así como la profilaxis, de una afección (tal como trastornos cardiovasculares que incluyen la trombosis venosa, embolismo pulmonar, trombosis arterial, embolismo sistémico y fibrilación atrial). También se proporciona un método de administrar el compuesto C mediante la administración de un compuesto de la invención, y un método de uso de un compuesto de la invención para administrar el compuesto C.

Se proporciona también un compuesto de la invención para su uso como un compuesto farmacéutico, en particular para su uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular tal como la trombosis venosa, embolismo pulmonar, trombosis arterial, embolismo sistémico o fibrilación atrial.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que están en una forma que proporcionan una facilidad de manipulación mejorada. Además, los compuestos de la invención tienen la ventaja de que estos pueden ser producidos en formas que tienen estabilidad en estado sólido y química mejorada (incluyendo menor higroscopicidad). Así, los compuestos pueden ser estables cuando son almacenados durante períodos prolongados.

Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser cristalizados con buenos rendimientos, con una pureza superior, más convenientemente y/o a un costo menor que las formas de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ o $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ preparadas previamente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto obtenible por cualquiera de los procesos o Ejemplos descritos aquí.

Ejemplos

La invención es ilustrada, pero de ninguna manera limitada, por los siguientes ejemplos y con referencia a las Figuras anexadas.

Las siguientes abreviaturas pueden ser usadas:

Aze = (S)-azetidina-2-carboxilato (a menos que se indique lo contrario)

Boc = *tert*-butoxicarbonil

- 30 -

CBA = *para*-ciano-bencilaminaPab = *para*-amidinobencilamino

EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocioruro

TBTU = [N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)-uronio

5 tetrafluoroborato]

SMB = sistema cromatográfico en lecho con movimiento simulado

Procedimientos Generales

10 El análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) fue realizado en muestras preparadas de acuerdo con métodos estándares, por ejemplo aquellos descritos en Giacobazzo, C. y otros (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, Nueva York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, Nueva York. Los análisis de rayos X fueron realizados usando un difractómetro Siemens D5000 y/o un Philips X'Pert PRO. Algunas muestras fueron

15 también preparadas agitando la precipitación para crear una lechada y luego, usando una pipeta Pasteur, retirando aproximadamente 0.2 ml de esta y poniéndola en un Portador de Fondo Cero de Silicio. Esta lechada fue entonces analizada de un modo estándar, tanto

20 mojada y posteriormente también cuando se seca. Las muestras preparadas de este modo son más propensas a "efectos de orientación preferidos" que aquellas preparadas usando una muestra seca, por los métodos estándares.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) fue realizada usando un instrumento

25 Mettler DSC820 o un Perkin Elmer DSC7, de acuerdo con métodos estándares, por ejemplo aquellos descritos en Höhne, G. W. H. y otros (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlín.

El análisis termogravimétrico (TGA) fue realizado usando un instrumento Mettler Toledo TGA850 o un Perkin Elmer TGA7.

30 Las formas preparadas de acuerdo con los Ejemplos a continuación mostraron "esencialmente" los mismos patrones de difracción XRPD y/o DSC y/o termogramas TGA como otros Ejemplos descritos a continuación, cuando era claro a partir de los

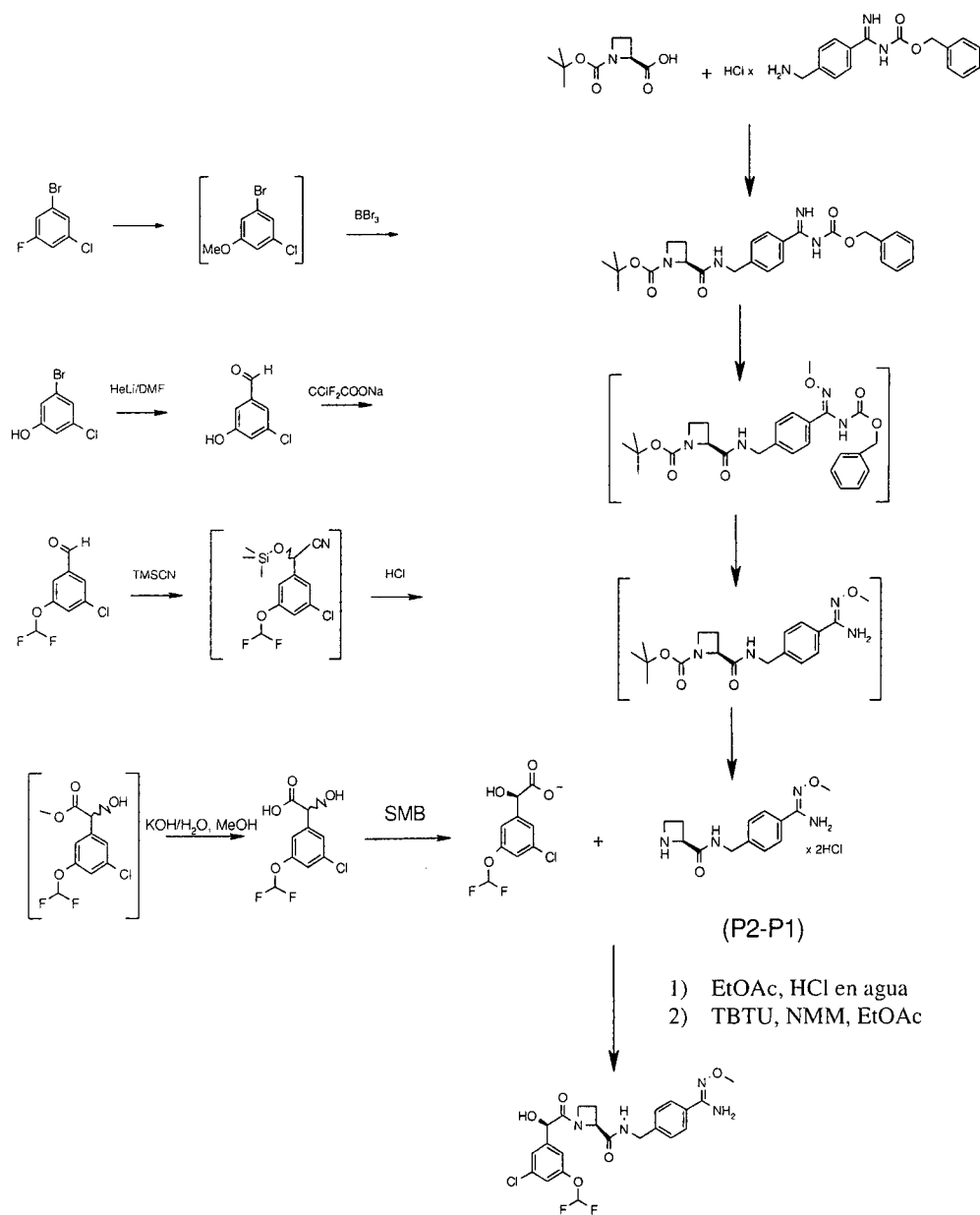
203

patrones/termogramas relevantes (permitiendo error experimental) que la misma forma cristalina había sido formada. Así, las temperaturas de inicio de la DSC pueden variar en el rango de $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo $\pm 2^{\circ}\text{C}$), y los valores de distancia XRPD pueden variar en el rango de ± 2 en el último lugar decimal. Debe ser notado que algunas muestras XRPD exhibieron tales efectos de orientación preferidos fuertes que la intensidad de algunos picos eran completamente atenuados mientras que otros fueron mejorados mucho. Los difractogramas mostrados en las Figuras son del tipo que muestra menos efectos de orientación preferidos.

10 **Preparación de los materiales de partida**

El Compuesto A amorfo y el Compuesto B amorfo pueden ser preparados como es descrito, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 02/44145 (las secciones relevantes de la cual son incorporadas aquí como referencia). Los materiales de partida y los productos intermedios relevantes pueden ser obtenidos, por ejemplo, como es descrito en las secciones relevantes de WO/054168 y WO 06/090153 (las secciones relevantes de las cuales son también incorporadas aquí como referencia).

El Compuesto A amorfo puede ser preparado de acuerdo con el siguiente esquema general 1...



Esquema 1

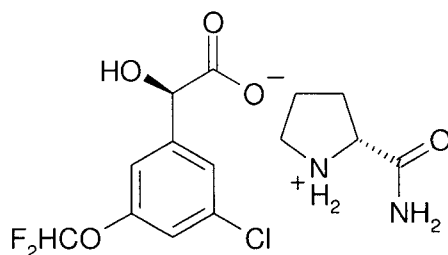
5.

El acoplamiento final fue también realizado en solvente de diclorometano a aproximadamente 22°C usando DIPEA y TBTU (ácido mandélico sustituido: 1.08 kg (4.16 mol); (P2-P1): 1.40 kg (4.16 mol); diclorometano: 16.5 L; DIPEA: 2.1 L (12.27 mol); TBTU: 1.37 kg (4.16 mol)). El tratamiento final fue realizado por la adición de EtOAc (22

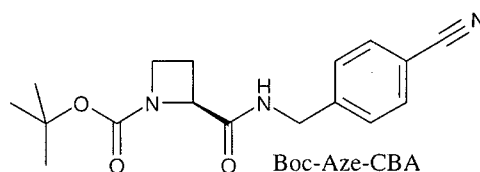
- 33 -

L), concentración al vacío y extracción usando agua (17 L+ 17.5 L + EtOAc 16 L) y lavando con una solución de carbonato de sodio semi saturada (8.5 L). El material crudo fue purificado por cromatografía usando una columna rellena con SiO₂ (acondicionada con eluyente – diclorometano/metanol : 20/1) y eluido con el eluyente diclorometano/metanol : 20/1. Después de la concentración al vacío de las fracciones del producto combinadas, el residuo fue disuelto en metanol, filtrado, concentrado y secado.

El Compuesto B amorfo puede ser preparado acoplando ácido 3-cloro-5-difluorometoxi mandélico (sal de prolinamida – véase la estructura a continuación) a la sal de Aze-CBA.hidrocloruro (la cual puede ser preparada desprotegiendo Boc-Aze-CBA – véase la estructura a continuación).



Ácido 3-cloro-5-difluorometoxi mandélico (sal de prolinamida)



El acoplamiento ha sido realizado como sigue...

Sal de prolinamida del ácido 3-cloro-5-difluorometoxi mandélico (5.699 kg, 15.54 mol) fue añadida a EtOAc (28.5 L) a temperatura por debajo de 7°C y luego HCl (3.6 %, 28 L) añadido mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5°C. Después de agitar durante 35 minutos, las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída usando EtOAc (27 L). Ambas capas orgánicas fueron combinadas, filtradas sobre MgSO₄ (2.1 kg) y lavadas con EtOAc (16 L). A la capa orgánica secada fue añadido Aze-CBA.HCl (3.91 kg, 15.54 mol) a temperatura por debajo de 22°C; DIPEA: 8 L(46.62 mol) y TBTU: 7.49 kg

(23.31 mol) y la mezcla fue agitada durante aproximadamente 17 horas a aproximadamente 22°C.

La mezcla fue lavada con agua (2x29L), 2xNa₂CO₃ (27L+29.5 L), 2xHCl (3.6 %; 29L + 28.6 L), 2xNaCl (12 %; 28.2L + 28.5 L) luego durante la extracción con NaCl (23.1 %; 2L). El lavado fue repetido con NaHCO₃ (7.4 %; 2L) y NaCl (12 %; 28L) luego durante la extracción con NaCl (23.1 %; 3 L). Al volumen orgánico (37 L) fue añadido EtOAc (18L) y 20 L destilados. Metilciclohexano (35 L) fue añadido, la mezcla fue enfriada hasta 3°C, filtrada después de aproximadamente 16.5 horas y la torta del filtro lavada con EtOAc/metil ciclohexano (1/1; 6 L de cada uno) para dar 5.147 kg del producto sólido.

El Compuesto B amorfo puede luego ser obtenido convirtiendo el grupo ciano del producto acoplado de ácido 3-cloro-5-difluorometoxi mandélico-Aze-CBA a la función hidroxil-amidina requerida mediante el uso de NH₂OH.HCl y base de Hunig (o DIPEA o trietilamina) en etanol (a una temperatura por debajo de 2°C).

En particular, esta reacción ha sido realizada como sigue...

Hidroxilamina hidrocioruro (1.49 kg, 21.53 mol) fue añadido a una mezcla del producto acoplado de ácido 3-cloro-5-difluorometoxi mandélico-Aze-CBA (3.229 kg, 7.18 mol) en etanol (21 L) a aproximadamente 2°C. DIPEA (3.7 L, 21.62 mol) fue añadido y la mezcla agitada durante aproximadamente 46 horas a aproximadamente 2°C. El tratamiento final fue realizado mediante la adición de acetona (1.32 L, 17.95 mol) a temperatura por debajo de 5°C y EtOAc (61 L) y agua (61 L). La capa orgánica separada fue extraída con agua (25 L) y solución de NaCl (23.1 %, 5 L) usada durante la extracción. El solvente (30 L) fue destilado y luego EtOAc (11 L) añadido. Más solvente fue destilado y MeOH (5 L) añadido. La destilación final produjo 3.378 kg del producto sólido. El producto fue purificado mediante la mezcla con isopropanol, reflujo durante aproximadamente 4 horas, enfriamiento y filtración. Finalmente, el sólido fue suspendido en metanol y evaporado, seguido por el uso de solvente de etil acetato y evaporación.

Resumen de las Figuras

Los cristales obtenidos como es descrito aquí fueron analizados por XRPD y los resultados son tabulados a continuación (RI representa la intensidad relativa) y son mostrados en las Figuras respectivas.



La **Figura 1** muestra el difractograma XRPD del anhidrato cristalino del Compuesto A.

La **Tabla 1** directamente a continuación muestra los picos más significativos en el
5 difractograma XRPD del anhidrato cristalino del Compuesto A.

Un número de picos débiles y muy débiles han sido omitidos. Los valores RI en
paréntesis muestran cómo el pico es afectado por los efectos de orientación preferidos.
Debido a los efectos de orientación preferidos algunos de los picos débiles omitidos
10 pueden hacerse más significativos.

valor-	RI	valor-	RI
d/Å		d/Å	
15.2	m	4.23	s (m)
10.8	m	3.98	s (vs)
6.8	m	3.79	w
6.0	m	3.62	w (vw)
5.4	w (vs)	3.57	w (m)
5.2	s	3.43	m (vw)
4.79	s (vs)	3.20	m (w)
4.46	w (vw)	3.10	w
4.37	m (vw)		

15 La **Figura 2** muestra el difractograma XRPD del anhidrato cristalino del Compuesto B.

La **Tabla 2** directamente a continuación muestra los picos más significativos en el
difractograma XRPD del anhidrato cristalino del Compuesto B.

20 Un número de picos débiles y muy débiles han sido omitidos.

- 36 -

valor-d/Å	RI	valor-d/Å	RI
10.8	w	4.41	s
9.4	w	4.08	m
8.8	w	3.94	vs
7.2	w	3.83	m
6.7	w	3.59	s
5.8	w	3.47	m
5.4	m	3.22	m
4.51	m		

La **Figura 3** muestra el difractograma XRPD del 1/3-isopropanolato cristalino del Compuesto B.

5

La **Tabla 3** directamente a continuación muestra los picos más significativos en el difractograma XRPD del isopropanolato cristalino del Compuesto B.

Un número de picos débiles y muy débiles han sido omitidos.

valor-d/Å	RI	valor-d/Å	RI
18.9	w	4.78	m
12.7	m	4.28	s (amplio)
11.7	s	4.10	s
9.6	m	3.97	s
8.5	m	3.91	m
6.4	s	3.82	m
5.0	w		

10

Abreviaturas

vs = muy fuerte; s = fuerte; m = medio; w = débil; vw = muy débil; amplio = varios picos sobreponiéndose.

15 Los aspectos particulares de la invención incluyen

- (i) El compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{--}(\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{--Aze--Pab}(\text{OMe})$ anhidrato en forma cristalina con un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por picos con valores-d a 5.2 Å, 4.79 Å, 4.23 Å y 3.98 Å.
- 5 (ii) El compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{--}(\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{--Aze--Pab}(\text{OH})$ anhidrato en forma cristalina con un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por picos con valores-d a 4.41 Å, 3.94 Å y 3.59 Å.
- (iii) El compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{--}(\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{--Aze--Pab}(\text{OH}) \cdot 1/3$ isopropanolato en forma cristalina con un patrón de difracción de rayos X en polvo
- 10 caracterizado por picos con valores-d a 11.7 Å, 6.4 Å, 4.1 Å y 3.97 Å.

La **Figura 4** muestra el perfil de liberación de las formulaciones con matriz en forma de gel de 150 mg y 200 mg para el Ejemplo 26.

15 **Ejemplo 1: Cristalización del Compuesto B**

El Compuesto B amorfo (31.21 mg) fue añadido a una mezcla de etanol/agua 20:80 p/p (3.06 g) y la mezcla fue agitada durante unas dos o tres horas. Cuando el sólido estaba casi completamente disuelto otros 10 mg del Compuesto B amorfo fueron añadidos y la suspensión resultante se dejó agitando durante 5 días. La solución saturada fue luego

20 decantada y la muestra del sólido fue puesta en un refrigerador durante dos horas antes de que fuera analizada con XRPD. La mezcla era ahora cristalina y el difractograma resultante es mostrado en la Figura 2. Más tarde la mezcla fue analizada con TGA y DSC. La pérdida de peso entre 25 – 110°C fue de 0.13 % y el termograma DSC tenía un pico endotérmico a una temperatura de inicio de 170°C y una entalpía de 106 J/g.

25

Ejemplo 2: Cristalización del Compuesto B

El Compuesto B amorfo fue disuelto en isopropanol y agitado durante 2 horas en un recipiente cerrado. Durante este tiempo la cristalización había ocurrido. La mezcla fue analizada con XRPD y microscopio de luz polarizada y se encontró que era solamente

30 parcialmente cristalina. Esta, por lo tanto, se dejó que se hiciera una lechada durante dos días más, también en un recipiente cerrado. Una muestra fue luego retirada sobre un filtro de cristal (porosidad 4) y analizada con XRPD. Esta fue ahora altamente cristalina y el

- 38 -

difractograma XRPD obtenido es mostrado en la Figura 3. El análisis con DSC dio una endoterma con un pico a 95°C, valor inicial a 82°C y entalpía de 127 J/g. El análisis TGA dio una pérdida de peso hasta 105°C de 8 %. La mezcla fue luego secada durante 2 días a 22°C al vacío y se volvió a analizar. El DSC ahora dio un pico endotérmico a 97°C (valor inicial = 84 °C) y una entalpía de 112 J/g. La pérdida de peso TGA por debajo de 105°C fue ahora 6.8 %.

Ejemplo 3: Cristalización del Compuesto A

2.5 ml de isopropanol fueron mezclados y agitados con el Compuesto A amorfo (75 mg) en un recipiente cerrado. Después de 17 horas este había cristalizado. Una pequeña cantidad de isopropanol fue añadido y agitado para formar una lechada, la cual fue luego filtrada sobre un filtro de cristal (porosidad 4). El sólido obtenido fue secado al vacío a 22°C y la formación de cristales fue verificada con microscopio de luz polarizada (por inspección visual de cristales entre polarizadores cruzados).

Ejemplo 4: Cristalización del Compuesto B

El Compuesto B amorfo (0.5 g) fue mezclado con aprox. 5 ml isopropanol en un recipiente cerrado. Después de unas cuantas horas un precipitado espeso se había formado. Unos dos o tres mL de isopropanol fueron añadidos de manera que la agitación fue más suave. La precipitación fue verificada con microscopio de luz polarizada y, como para el Ejemplo 2 anterior, se encontró que los cristales fueron mezclados con gel amorfo. La mezcla fue agitada durante 2 días (también en un recipiente cerrado) y luego analizada con microscopio de luz polarizada para mostrar que las áreas amorfas habían desaparecido y la mezcla fue ahora altamente cristalina. Una muestra fue retirada sobre un filtro de cristal con porosidad 4 y secada al vacío a 22°C y posteriormente analizada. El termograma DSC contenía un pico endotérmico a 95°C (inicio = 86°C) con una entalpía de 64 J/g y la pérdida de peso TGA por debajo de 105°C fue 7.1 %. La entalpía más baja obtenida en este Ejemplo comparada con aquella en el Ejemplo 1 anterior es el resultado de los efectos de la línea base.

Ejemplo 5: Cristalización del Compuesto A

Aprox. 10 ml del Compuesto A amorfo en etil acetato fueron evaporados hasta un gel. A esto fueron añadidos 2 ml de isopropanol más algunas semillas del Compuesto A (del Ejemplo 3), y la mezcla se dejó agitar toda la noche en un recipiente cerrado. A la mañana siguiente se había cristalizado cuando fue verificada con microscopio de luz polarizada (por inspección visual de cristales entre polarizadores cruzados).

Ejemplo 6: Cristalización a gran escala del Compuesto A

1 L del Compuesto A amorfo en etil acetato fue evaporado hasta un gel espeso amarillento. A esto fue añadido aprox. 30 ml isopropanol y la mezcla fue luego agitada hasta que fue disuelta. La agitación luego continuó en un recipiente cerrado y un día más tarde alguna precipitación fue observada. Debido a que el progreso fue lento algunas semillas del Compuesto A (del Ejemplo 5), fueron añadidas y la mezcla se dejó luego agitar también en un recipiente cerrado. Tres días más tarde la mezcla había cristalizado en un grumo sólido espeso. Aprox. 50ml + 50ml de isopropanol fueron añadidos de manera que el sólido pudiera ser vuelto a dispersar y filtrado sobre un filtro de cristal con porosidad 3. La mezcla fue luego transferida desde el filtro a un tazón grande de vidrio en el cual fue secada al vacío a 50°C durante 1 día (el material fue tomado y los grumos fueron ocasionalmente triturados manualmente). La mezcla fue cristalina y tenía un difractograma XRPD muy similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20). El termograma DSC contenía un pico endotérmico a 112°C (inicio = 106°C) con una entalpía de fusión de 89 J/g y la pérdida de peso TGA por debajo de 120°C fue 0.1 %.

Ejemplo 7: Solubilidad del Compuesto A en etil acetato

Un exceso del Compuesto A del Ejemplo 3 anterior se hizo una lechada en etil acetato durante un día. Una porción de la solución saturada fue luego retirada a través de un filtro de 0.5 micrometros a un frasco de Erlenmeyer pesado previamente. El frasco de Erlenmeyer fue pesado y luego abierto y evaporado al aire, y luego secado al vacío a 40°C hasta que el peso fue constante. El peso de la solución, el peso de la sustancia seca, el peso del solvente y el volumen del solvente fueron determinados (usando la densidad del etil acetato a 22°C = 0.90 g/ml).

La solubilidad (como mg del Compuesto A por ml etil acetato) = 36 mg/ml.

La solubilidad como % en peso = 4 % p/p.

Ejemplo 8: Solubilidad del Compuesto B en isopropanol

Un exceso del Compuesto B del Ejemplo 2 anterior se hizo una lechada en isopropanol durante un día en un recipiente cerrado. Una proporción de la solución saturada fue luego retirada a través de un filtro de 0.5 micrometros a un frasco de Erlenmeyer pesado previamente. El frasco de Erlenmeyer fue pesado y luego abierto y evaporado al aire, y luego secado al vacío a 70°C hasta que el peso fue constante. El peso de la solución, el peso de la sustancia seca, el peso del solvente y el volumen del solvente fueron determinados (usando la densidad del isopropanol a 22°C = 0.79 g/ml).

La solubilidad (como mg del Compuesto B por ml isopropanol) = 3 mg/ml.
La solubilidad como % en peso = 0.4 % p/p.

Ejemplo 9: Solubilidad del Compuesto A anhidrato en isopropanol

Un exceso del Compuesto A del Ejemplo 6 anterior se hizo una lechada en isopropanol durante un día en un recipiente cerrado. Una proporción de la solución saturada fue luego retirada a través de un filtro de 0.5 micrometros a un frasco de Erlenmeyer pesado previamente. El frasco de Erlenmeyer fue pesado y luego abierto y evaporado al aire, y luego secado al vacío a 70°C hasta que el peso fue constante. El peso de la solución, el peso de la sustancia seca, el peso del solvente y el volumen del solvente fueron determinados (usando la densidad del isopropanol a 22°C = 0.79 g/ml).

La solubilidad (como mg del Compuesto A por ml isopropanol) = 15 mg/ml.
La solubilidad como % en peso = 2 % p/p.

Ejemplo 10: Cristalización del Compuesto A en isopropanol

El Compuesto A amorfo (100.1 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de isopropanol fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado y se encontró que una gran cantidad de sólidos había precipitado. A fin de lograr un precipitado más completo la mezcla fue agitada durante 3 días más y luego una muestra de la lechada fue retirada y vertida gota a gota sobre un portador de fondo cero de silicio. La mezcla se dejó secar y fue luego analizada con XRPD

y dio un difractograma similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20), pero con efectos de orientación preferidos.

Ejemplo 11: Cristalización del Compuesto A en isopropanol

5 El Compuesto A amorfo (80.1 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de isopropanol fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado y se encontró que una gran cantidad de
10 sólidos había precipitado. A fin de lograr un precipitado más completo la mezcla fue agitada durante 3 días más y luego una muestra de la lechada fue retirada y vertida gota a gota sobre un portador de fondo cero de silicio. La mezcla se dejó secar y fue luego analizada con XRPD y dio un difractograma similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20), pero con efectos de orientación preferidos.

Ejemplo 12: Cristalización del Compuesto A en isopropanol

El Compuesto A amorfo (59.8 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de isopropanol fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue
20 disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado y se encontró que una gran cantidad de sólidos había precipitado. A fin de lograr un precipitado más completo la mezcla fue agitada durante 3 días más y luego una muestra de la lechada fue retirada y vertida gota a gota sobre un portador de fondo cero de silicio. La mezcla se dejó secar y fue luego
25 analizada con XRPD y dio un difractograma similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20), pero con efectos de orientación preferidos.

Ejemplo 13: Cristalización del Compuesto A en isopropanol

El Compuesto A amorfo (40.9 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de isopropanol fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue
30 disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar.



Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado pero ningún sólido había precipitado. La mezcla fue agitada durante 3 días más y luego se notó una ligera precipitación. Después de 3 días más la mezcla contenía una gran cantidad de material sólido. Una muestra de la lechada fue ahora retirada y vertida gota a gota sobre un portador de fondo cero de silicio.

5 La mezcla se dejó secar y fue luego analizada con XRPD y dio un difractograma similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20), pero con efectos de orientación preferidos.

Ejemplo 14: Cristalización del Compuesto A en isopropanol

El Compuesto A amorfo (19.6 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de isopropanol fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Como resultado de la baja sobresaturación, después de 1.5 meses la mezcla aún no se había precipitado.

15

Ejemplo 15: Análisis adicionales de las muestras a partir de los Experimentos 10 – 13

Después de 7.5 días de agitación la mezclas en los Ejemplos 10 a 13 anteriores fueron todas recogidas en una muestra en un filtro con porosidad 1.2 micrometros. La mezcla fue secada durante 1 hora en un horno de vacío a 50 °C y fue luego embarrada sobre un portador de fondo cero de silicio y analizada con XRPD. El difractograma de Rayos X fue muy similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20). Una porción de la muestra secada fue luego analizada con TGA. Esta no mostró pérdidas de peso significativas por debajo de 200 °C. La mezcla fue luego analizada con DSC usando un escáner de 10 °C/min y una endoterma de fusión con una temperatura de fusión de inicio corregida de 109 °C fue encontrada.

25

Ejemplo 16: Cristalización del Compuesto A en etil acetato

El Compuesto A amorfo (160.5 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de etil acetato fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado y se encontró que una ligera cantidad de

30

sólidos había precipitado. A fin de lograr un precipitado más completo la mezcla fue agitada durante 3 días más y luego una muestra de la lechada para XRPD fue retirada y vertida gota a gota sobre un portador de fondo cero de silicio. Después de secar un análisis XRPD fue realizado, el cual dio un difractograma similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20), pero con efectos de orientación preferidos.

Ejemplo 17: Cristalización del Compuesto A en etil acetato

El Compuesto A amorfo (140.8 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de etil acetato fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado y se encontró que una ligera cantidad de sólidos había precipitado. A fin de lograr un precipitado más completo la mezcla fue agitada durante 3 días más y luego una muestra de la lechada para XRPD fue retirada y vertida gota a gota sobre un portador de fondo cero de silicio. Después de secar, un análisis XRPD fue realizado el cual dio un difractograma similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20), pero con efectos de orientación preferidos.

Ejemplo 18: Cristalización del Compuesto A en etil acetato

El Compuesto A amorfo (120.3 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de etil acetato fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado y se encontró que una ligera cantidad de sólidos había precipitado. A fin de lograr un precipitado más completo la mezcla fue agitada durante 3 días más y luego una muestra de la lechada para XRPD fue retirada y vertida gota a gota sobre un portador de fondo cero de silicio. Después de secar, un análisis XRPD fue realizado el cual dio un difractograma similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20), pero con efectos de orientación preferidos.

Ejemplo 19: Cristalización del Compuesto A en etil acetato

El Compuesto A amorfo (99.5 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de etil acetato fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado pero ningún sólido había precipitado. La mezcla fue agitada durante 3 días más y luego se notó una ligera precipitación. Después de 3 días más la mezcla contenía una gran cantidad de material sólido. Una muestra de la lechada fue ahora retirada y vertida gota a gota sobre un portador de fondo cero de silicio. La mezcla se dejó secar y fue luego analizada con XRPD lo cual dio un difractograma similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20), pero con efectos de orientación preferidos.

Ejemplo 20: Cristalización del Compuesto A en etil acetato

El Compuesto A amorfo (80.4 mg) fue pesado en un tubo de prueba y luego un imán de agitación y 1.00 ml de etil acetato fueron añadidos. El tubo fue tapado con un tapón de sellado hermético y fue luego puesto en un agitador magnético a 22°C. El sólido fue disuelto después de unos cuantos minutos de agitación y la mezcla se dejó luego agitar. Después de 17.5 horas el tubo fue inspeccionado pero ningún sólido había precipitado. Después de 7.5 días una ligera precipitación comenzó a aparecer. La cantidad fue sin embargo demasiado pequeña para el análisis. Unos 40 días más tarde la mezcla se había precipitado más completamente. El sólido fue recogido en un filtro con porosidad 1.2 micrometros. La mezcla fue secada durante 1 hora en un horno de vacío a 50 °C y fue luego embarrada sobre un portador de fondo cero de silicio y analizada con XRPD. El difractograma de Rayos X obtenida es mostrado en la Figura 1.

Ejemplo 21: Análisis de las muestras de los Experimentos 16 – 19

Después de 7.5 días de agitación las mezclas en los Experimentos 16 a 19 anteriores fueron todas recogidas en una muestra en un filtro con porosidad 1.2 micrometros. La mezcla fue secada durante 1 hora en un horno de vacío a 50 °C y fue luego embarrada sobre un portador de fondo cero de silicio y analizada con XRPD. El difractograma de Rayos X fue muy similar a aquel en la Figura 1 (véase el Ejemplo 20). Una porción de la muestra secada fue luego analizada con TGA. Esta no mostró pérdidas de peso significativas por

debajo de 200 °C. La mezcla fue luego analizada con DSC usando un escáner de 10 °C/min y una endoterma de fusión con un valor de fusión de inicio corregido de 109 °C fue encontrada.

5 **Ejemplo 22: Solubilidad del Compuesto A en etanol**

Un exceso del Compuesto A del Ejemplo 6 anterior se hizo una lechada en etanol durante un día en un recipiente cerrado. Una proporción de la solución saturada fue luego retirada a través de un filtro de 0.5 micrometros a un frasco de Erlenmeyer pesado previamente. El frasco de Erlenmeyer fue pesado y luego abierto y evaporado al aire, y luego secado al
10 vacío a 40–50°C hasta que el peso fue constante. El peso de la solución, el peso de la sustancia seca, el peso del solvente y el volumen del solvente fueron determinados (usando la densidad del etanol a 22°C = 0.79 g/ml).

La solubilidad (como mg del Compuesto A por ml etanol) = 87 mg/ml.

La solubilidad como % en peso = 10 % p/p.

15

Ejemplo 23: Solubilidad del Compuesto A en metanol

Un exceso del Compuesto A del Ejemplo 6 anterior se hizo una lechada en metanol durante un día en un recipiente cerrado. Una proporción de la solución saturada fue luego retirada a través de un filtro de 0.5 micrometros a un frasco de Erlenmeyer pesado
20 previamente. El frasco de Erlenmeyer fue pesado y luego abierto y evaporado al aire, y luego secado al vacío a 40–50°C hasta que el peso fue constante. El peso de la solución, el peso de la sustancia seca, el peso del solvente y el volumen del solvente fueron determinados (usando la densidad del metanol a 22°C = 0.79 g/ml).

La solubilidad (como mg del Compuesto A por ml metanol) = 655 mg/ml.

25 La solubilidad como % en peso = 45 %p/p.

Ejemplo 24: Solubilidad del Compuesto A en acetona

Un exceso del Compuesto A del Ejemplo 6 anterior se hizo una lechada en acetona durante un día en un recipiente cerrado. Una proporción de la solución saturada fue luego retirada a
30 través de un filtro de 0.5 micrometros a un frasco de Erlenmeyer pesado previamente. El frasco de Erlenmeyer fue pesado y luego abierto y evaporado al aire, y luego secado al vacío a 70°C hasta que el peso fue constante. El peso de la solución, el peso de la sustancia

11/2

seca, el peso del solvente y el volumen del solvente fueron determinados (usando la densidad del acetona a 22°C = 0.82 g/ml).

La solubilidad (como mg del Compuesto A por ml acetona) = 398 mg/ml.

La solubilidad como % en peso = 33 % p/p.

5

Ejemplo 25: Formulación de pellets con recubrimiento entérico

El anhidrato cristalino del Compuesto A (223 g) fue suspendido en 750 g de una solución 2.5 %(p/p) HPMC(6cps)/agua mezclando en un mezclador Silverson durante más de 4 horas.

10

Núcleos de celulosa microcristalina (MCC) (170 g; Celphere 305, Asahi Casei) fueron usados como material de partida y un recubrimiento por spray fue llevado a cabo en un equipo de lecho fluido Wurster produciendo 370 g de pellets.

15 Etil celulosa (16.7 g) e hidroxipropil celulosa (15.6 g) fueron disueltas en 450 g de 99.5% EtOH.

360 g de las pellets fueron luego recubiertas con la solución de EC/HPC/EtOH produciendo 389 g de pellets recubiertas.

20 Estas pellets (350 g) fueron finalmente recubiertas con una dispersión acuosa Eudragit L30D (Degussa) correspondiendo a 56 g del material seco y produciendo 401 g de pellets recubiertas entéricas.

Este perfil de liberación de la formulación de pellets fue estudiado usando técnicas
25 estándares (LC fue usada para determinar el material liberado) a pH 1 (0.1M HCl) y pH 6.8 (buffer de fosfato). Los resultados muestran que a pH 1 virtualmente no hay material del principio activo liberado (aproximadamente 1-2%) de la formulación durante 24 horas. Sin embargo, a pH 6.8 aproximadamente 21% de material activo es liberado durante 3 horas; 39% durante 6 horas; 49% durante 8 horas; 79% durante 16 horas; 88% durante 20
30 horas y 99% durante 32 horas.

Ejemplo 26: Formulación de la matriz en forma de gel

119

Preparación de la solución de granulación

El líquido de granulación fue preparado disolviendo hidroxipropil celulosa en etanol mientras se agita.

5 Granulación

Hidroxipropil metilcelulosa y el anhidrato cristalino del Compuesto A fueron luego mezclados en un mezclador Mini Diosna con un recipiente de 1 L. Mientras se mezcla, el fluido de granulación fue añadido durante 4-6 minutos. Si fuera necesario más etanol es añadido.

10

Secado y trituración

La masa húmeda fue secada en un horno con aire caliente y la masa secada triturada usando una malla Quadro Comill 1.57 mm.

15 Mezclado final y formación de la tableta

El granulado fue luego mezclado con 2% estearil fumarato de sodio en un mezclador Turbula. El granulado fue comprimido en un Excenterpress usando perforaciones de 9 mm. Peso de la tableta 273 mg, dureza de la tableta > 60 N.

20 Composición Final

Componente	mg/tableta	%
Anhidrato cristalino del Compuesto A	150	55
Hidroxipropil metilcelulosa 50 mPas	109	40
Hidroxipropilcelulosa LF	8.2	3
Estearil fumarato de sodio	5.5	2

Etanol 99.5 % (se evapora durante el proceso)	q.s.	—
---	------	---

El perfil de liberación de las formulaciones con matriz en forma de gel de 150mg y 200mg fue estudiado usando técnicas estándares (LC fue usada para determinar el material liberado) a pH 1 (0.1M HCl) y pH 6.8 (buffer de fosfato). Los resultados son ilustrados en la Figura 4 para el Ejemplo 26.

Ejemplo 27: Cristalización del Compuesto A en isopropil acetato/etanol/heptano

Una solución de isopropil acetato (165.27 g) conteniendo el Compuesto A (40 g) fue filtrada a través de un filtro de cristal cerámico a temperatura ambiente. El filtro fue enjuagado con 36 mL etanol y las dos soluciones vertidas juntas en un reactor de 0.5 L equipado con un agitador mecánico y calentada hasta 30°C. Después de alrededor de 20 minutos, las semillas del anhidrato cristalino del Compuesto A (4 % p/p, basado en 100 % producto) fueron añadidas a la solución agitada para iniciar la cristalización. Después de 15 minutos adicionales, 120 mL de heptano fueron añadidos durante 2 hr. La lechada fue agitada durante alrededor de 14 hrs. a 30°C y luego una segunda adición de heptano (160 mL) fue realizada durante 2 hr. La lechada fue enfriada hasta 20°C durante esta adición (tiempo de enfriamiento 2 hr.). Después de unas 10 hr adicionales, la sustancia sólida fue aislada por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con mezclas de 25 mL isopropil acetato, 6 mL etanol y 49 mL heptano. Finalmente la misma fue secada toda la noche al vacío a 40°C (rendimiento 38.2 g). La XRPD correspondió a la referencia del anhidrato del Compuesto A divulgado aquí.

Los cristales semilla usados antes fueron obtenidos a partir de experimentos anteriores similares usando una baja cantidad de semillas del Compuesto A (tales semillas siendo obtenidas a partir de experimentos anteriores similares realizados durante un tiempo más largo). Las semillas del Compuesto A para experimentos anteriores similares son obtenidas obtenidos a partir de experimentos similares incluyendo aquellos descritos aquí.

20

Reivindicaciones

1. Una forma cristalina de un compuesto seleccionado de
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) o
5 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).
2. Una forma sustancialmente cristalina de un compuesto seleccionado de
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) o
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).
10
3. Una forma cristalina de un compuesto como es reivindicado en la Reivindicación 1
ó 2 en forma de un anhidrato.
4. El compuesto Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) anhidrato en
15 forma cristalina como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
caracterizado por una curva de calorimetría diferencial de barrido, a una tasa de
calentamiento de 10°C/min en un vaso cerrado con orificios pequeños bajo flujo de
nitrógeno, exhibiendo una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de
alrededor de 109°C, una temperatura pico de alrededor de 115°C y/o un patrón de
20 difracción de rayos X en polvo caracterizado por picos con valores-d a 15.2 Å, 10.8 Å, 6.8
Å, 6.0 Å, 5.2 Å, 4.79 Å, 4.23 Å y 3.98 Å.
5. El compuesto en forma cristalina como es reivindicado en la Reivindicación 4
teniendo un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por picos con valores-
25 d a 5.2 Å, 4.79 Å, 4.23 Å y 3.98 Å.
6. El compuesto Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) anhidrato en
forma cristalina como es reivindicado en la Reivindicación 1 que tiene un patrón de
difracción de rayos X en polvo sustancialmente como es mostrado en la Figura 1.
30
7. El compuesto Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) anhidrato en
forma cristalina como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

caracterizado por una curva de calorimetría diferencial de barrido, a una tasa de calentamiento de 10°C/min en un vaso cerrado con orificios pequeños bajo flujo de nitrógeno, exhibiendo una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de alrededor de 170°C y/o un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por
5 picos con valores-d a 10.8 Å, 9.4 Å, 8.8 Å, 7.2 Å, 6.7 Å, 5.8 Å, 5.4 Å, 4.41 Å, 3.94 Å y 3.59 Å.

8. El compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ anhidrato en forma cristalina como es reivindicado en la Reivindicación 1 que tiene un patrón de
10 difracción de rayos X en polvo sustancialmente como es mostrado en la Figura 2.

9. El compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).1/3}$ isopropanolato en forma cristalina como es reivindicado en la Reivindicación 1 ó 2, caracterizado por una curva de calorimetría diferencial de barrido, a una tasa de
15 calentamiento de 10°C/min en un vaso cerrado con orificios pequeños bajo flujo de nitrógeno, exhibiendo una endoterma con una temperatura de inicio extrapolada de alrededor de 85°C, una pérdida de peso TGA por debajo de 105 °C de alrededor del 7 % en peso y/o un patrón de difracción de rayos X en polvo caracterizado por picos con valores-d a 12.7 Å, 11.7 Å, 9.6 Å, 8.5 Å, 6.4 Å, 4.1 Å y 3.97 Å.

10. El compuesto $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).1/3}$ isopropanolato en forma cristalina como es reivindicado en la Reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como es mostrado en la
20 Figura 3.

11. Un compuesto como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como un compuesto farmacéutico.

12. El uso de un compuesto como es definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a
30 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección donde la inhibición de trombina es requerida o deseada.

- 51 -

13. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto como es definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en mezcla con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 14. Un método de tratamiento de una afección donde la inhibición de trombina es requerida o deseada dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

10 15. Un proceso para la producción de un compuesto cristalino como es reivindicado en la Reivindicación 1 ó 2, que comprende cristalizar el compuesto a partir de una solución supersaturada, agitada, del compuesto respectivo en un solvente apropiado.

15 16. Un proceso como es reivindicado en la Reivindicación 15, donde el solvente es seleccionado de un alcohol (tal como etanol e isopropanol), etil acetato, un sistema acuoso o una mezcla adecuada de este (por ejemplo, agua/etanol e isopropanol/etil acetato).

17. Un proceso para la cristalización de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ anhídrido que comprende la adición de cristales semillas de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ anhídrido (hasta aproximadamente 4% p/p
20 basado en 100% producto) a una mezcla de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ en isopropil acetato y etanol, seguido por la adición de heptano y finalmente filtración.

25 18. Un compuesto seleccionado de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ o $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ en forma cristalina que se puede conseguir mediante un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones apropiadas 15 a 17.

**RESUMEN**

- Se proporcionan formas cristalinas de los compuestos $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-}$
 $(R)\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab}(\text{OMe})$ (Compuesto A) y $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-}$
5 $(R)\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab}(\text{OH})$ (Compuesto B), las composiciones farmacéuticas que las
contienen, los procesos para su obtención y su uso en tratamiento médico.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2007/004640

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. C07D205/04 A61K31/397 A61P7/02 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI														
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación) C07D Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) EPO-Internal, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría*</th> <th>Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes</th> <th>Relevante para las reivindicaciones N°</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 02/44145 A (ASTRAZENECA AB [SE]; INGHARDT TORD [SE]; JOHANSSON ANDERS [SE]; SVENSS) 6 de junio de 2002 (2002-06-06) mencionada en la solicitud reivindicaciones 1,21,25,26,28,30,35; ejemplos 2,12</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 03/101957 A (ASTRAZENECA AB [SE]; AHLQVIST MATTI [SE]; BOHLIN MARTIN [SE]; INGHARDT) 11 de diciembre de 2003 (2003-12-11) mencionada en la solicitud página 2, líneas 9-16 página 18, líneas 1-24; reivindicaciones 1,7-10, 16-19; ejemplos 9,13,16,16</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°	Y	WO 02/44145 A (ASTRAZENECA AB [SE]; INGHARDT TORD [SE]; JOHANSSON ANDERS [SE]; SVENSS) 6 de junio de 2002 (2002-06-06) mencionada en la solicitud reivindicaciones 1,21,25,26,28,30,35; ejemplos 2,12	1-18	Y	WO 03/101957 A (ASTRAZENECA AB [SE]; AHLQVIST MATTI [SE]; BOHLIN MARTIN [SE]; INGHARDT) 11 de diciembre de 2003 (2003-12-11) mencionada en la solicitud página 2, líneas 9-16 página 18, líneas 1-24; reivindicaciones 1,7-10, 16-19; ejemplos 9,13,16,16	1-18			
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°												
Y	WO 02/44145 A (ASTRAZENECA AB [SE]; INGHARDT TORD [SE]; JOHANSSON ANDERS [SE]; SVENSS) 6 de junio de 2002 (2002-06-06) mencionada en la solicitud reivindicaciones 1,21,25,26,28,30,35; ejemplos 2,12	1-18												
Y	WO 03/101957 A (ASTRAZENECA AB [SE]; AHLQVIST MATTI [SE]; BOHLIN MARTIN [SE]; INGHARDT) 11 de diciembre de 2003 (2003-12-11) mencionada en la solicitud página 2, líneas 9-16 página 18, líneas 1-24; reivindicaciones 1,7-10, 16-19; ejemplos 9,13,16,16	1-18												
☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos. ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categorías especiales de documentos citados:</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante</td> <td>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención</td> </tr> <tr> <td>"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior</td> <td>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado</td> </tr> <tr> <td>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)</td> <td>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia</td> </tr> <tr> <td>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio</td> <td>"G" documento que forma parte de la misma familia de patentes</td> </tr> <tr> <td>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Categorías especiales de documentos citados:		"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención	"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado	"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia	"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio	"G" documento que forma parte de la misma familia de patentes	"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada	
Categorías especiales de documentos citados:														
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención													
"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado													
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia													
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio	"G" documento que forma parte de la misma familia de patentes													
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada														
Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional 4 de abril de 2008		Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional 17/04/2008												
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31 40) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31 40) 340-3016		Funcionario autorizado Hass, Christian												

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONALSolicitud internacional N°
PCT/GB2007/004640**Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)**

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

Aunque la reivindicación 14 se refiere a un método para tratar el cuerpo humano y/o animal, la investigación se llevó a cabo y se basó en los presuntos efectos del compuesto y/o la composición.
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud nacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a)..

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de incisión (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud nacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dada que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional N°
PCT/GB2007/004640

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0244145 A	06-06-2002	AU 1861802 A	11-06-2002
		AU 2007203509 A1	16-08-2007
		AU 2007203520 A1	16-08-2007
		BG 107825 A	27-02-2004
		BR 0115861 A	23-09-2003
		CA 2436220 A1	06-06-2002
		CN 1487919 A	07-04-2004
		CZ 20031514 A3	13-08-2003
		EE 200300259 A	15-08-2003
		EP 1347955 A1	01-10-2003
		HU 0302487 A2	28-11-2003
		IS 6828 A	27-05-2003
		JP 2004520290 T	08-07-2004
		MX PA03004794 A	10-09-2003
		NO 20032465 A	25-07-2003
		NO 20080030 B	25-07-2003
		NO 20080031 B	25-07-2003
		NZ 526205 A	29-04-2005
		PL 362917 A1	02-11-2004
		SK 6512003 A3	04-11-2003
		US 2007202174 A1	30-08-2007
WO 03101957 A	11-12-2003	AU 2003232871 A1	19-12-2003
		BR 0311365 A	01-03-2005
		CA 2487509 A1	11-12-2003
		CN 1656067 A	17-08-2005
		EP 1513806 A1	16-03-2005
		IS 7598 A	15-12-2004
		JP 2005532346 T	27-10-2005
		MX PA04011912 A	31-03-2005
		NZ 536738 A	31-05-2007
		UA 81246 C2	25-12-2007
		US 2005234035 A1	20-10-2005
		ZA 200409228 A	17-05-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2007/004640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/04 A61K31/397 A61P7/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/44145 A (ASTRAZENECA AB [SE]; INGHARDT TORD [SE]; JOHANSSON ANDERS [SE]; SVENSS) 6 June 2002 (2002-06-06) cited in the application claims 1,21,25,26,28,30,35; examples 2,12 -----	1-18
Y	WO 03/101957 A (ASTRAZENECA AB [SE]; AHLQVIST MATTI [SE]; BOHLIN MARTIN [SE]; INGHARDT) 11 December 2003 (2003-12-11) cited in the application page 2, lines 9-16 page 18, lines 1-24; claims 1,7-10,16-19; examples 9,13,16,16 -----	1-18

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

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier 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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2008

Date of mailing of the international search report

17/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004640

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

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004640

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0244145	A	06-06-2002	AU 1861802 A	11-06-2002
			AU 2007203509 A1	16-08-2007
			AU 2007203520 A1	16-08-2007
			BG 107825 A	27-02-2004
			BR 0115861 A	23-09-2003
			CA 2436220 A1	06-06-2002
			CN 1487919 A	07-04-2004
			CZ 20031514 A3	13-08-2003
			EE 200300259 A	15-08-2003
			EP 1347955 A1	01-10-2003
			HU 0302487 A2	28-11-2003
			IS 6828 A	27-05-2003
			JP 2004520290 T	08-07-2004
			MX PA03004794 A	10-09-2003
			NO 20032465 A	25-07-2003
			NO 20080030 B	25-07-2003
			NO 20080031 B	25-07-2003
			NZ 526205 A	29-04-2005
			PL 362917 A1	02-11-2004
			SK 6512003 A3	04-11-2003
			US 2007202174 A1	30-08-2007
WO 03101957	A	11-12-2003	AU 2003232871 A1	19-12-2003
			BR 0311365 A	01-03-2005
			CA 2487509 A1	11-12-2003
			CN 1656067 A	17-08-2005
			EP 1513806 A1	16-03-2005
			IS 7598 A	15-12-2004
			JP 2005532346 T	27-10-2005
			MX PA04011912 A	31-03-2005
			NZ 536738 A	31-05-2007
			UA 81246 C2	25-12-2007
			US 2005234035 A1	20-10-2005
			ZA 200409228 A	17-05-2005



No. 09-057909- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:20:48 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha junio 4-9

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA	Radicación No.	9 57909
	Solicitud internacional	pct/gb2007/004640
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8649

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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

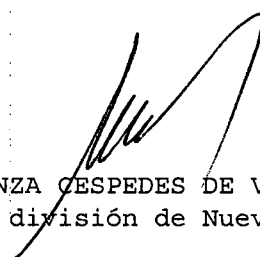
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 57909



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 31 JUL 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

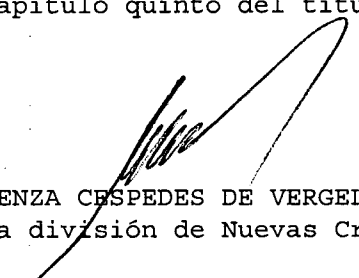
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA A.B.

REFERENCIA	Radicación No.	9 57909
	Solicitud internacional	pct/gb2007/004640
	Fecha inicio fase nacional	06/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8650

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 31 JUL. 2009
adpall