



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-54830

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PCT

INVENTARIO

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIÓN DE ZIBOTENTAN QUE CONTIENE MANITOL Y/O
CELULOSA MICROCRISTALINA

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 07 de Mayo de 2010

P2010/000045

2009-2010
No Exceder

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.08- 129.814

☐

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.

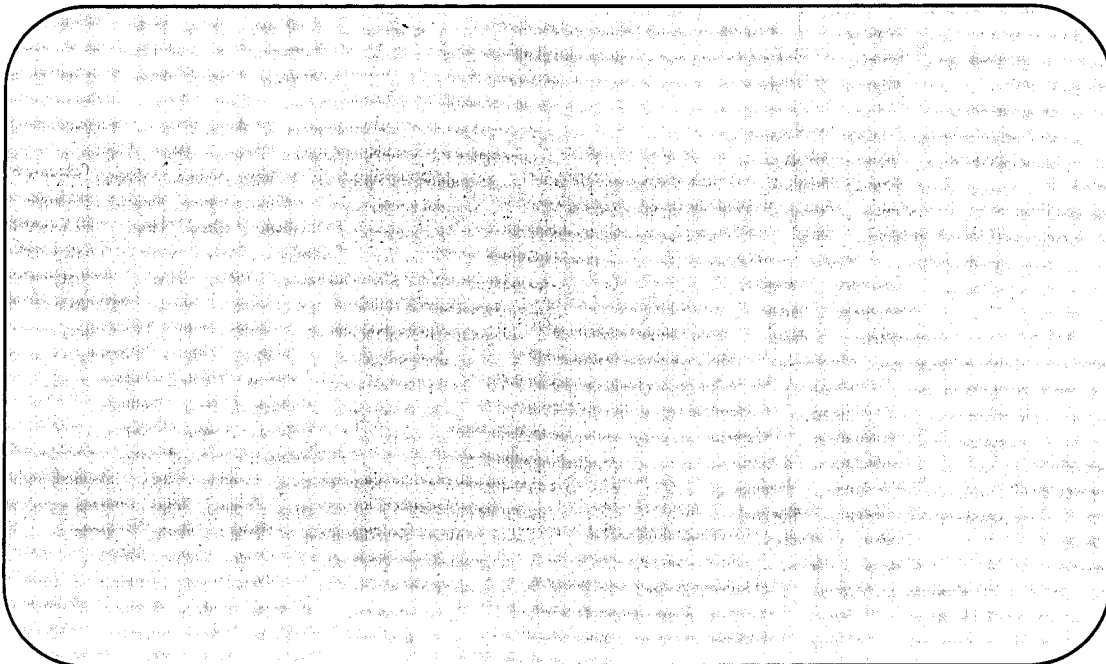
☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

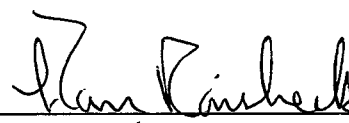
FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:


C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054830-00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:16:00

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 121

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 37,128

FECHA : MAYO 7 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238676	06/05/2010	554,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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 oficio:

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


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

Apostilla adjunta:

	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 Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

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

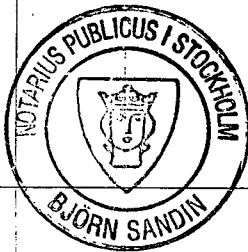
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Björn Sandin", followed by a period.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Friery
Juan Guillermo Mour
Natalia Castro

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquer
Catalina Barbastefan

Of Couns
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

AstraZeneca AB
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 Mour 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.

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Friery y/o Juan Guillermo Mour y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, 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:

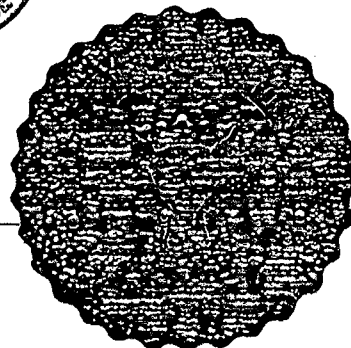
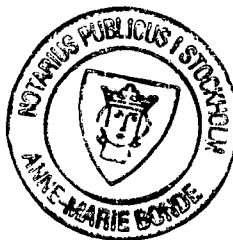
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City, Country/Ciudad, País:

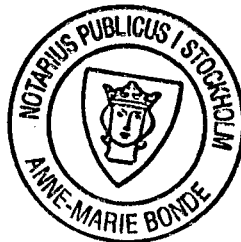
SÖDERTÄLJE



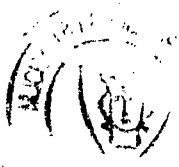
I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that
ANDERS BURÉN
duly authorized to sign for
ASTRAZENECA AB
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:- Stockholm 2007-10-26
Crowns Ex officio:

[Handwritten signature]



Anders Burén
Authorized Signatory



9

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 is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. Que con sede principal ubicada en

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) auténtico(s):

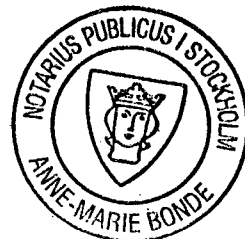
1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

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

SEAL (optional)



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

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

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.



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

- 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 oficio:

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

Apostilla adjunta:


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

11

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.	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


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

12

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

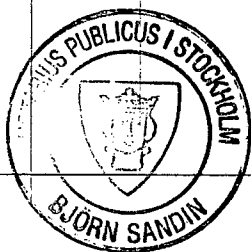
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

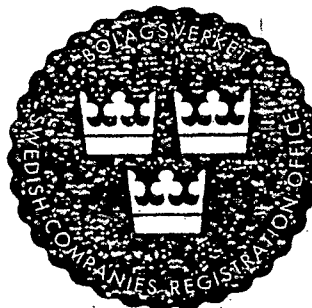
10. Signature:



[Handwritten signature]

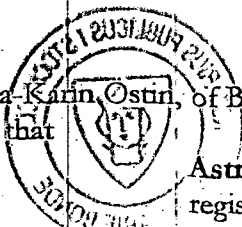
Bolagsverket

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.

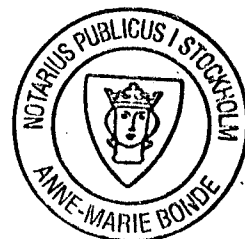

Anna-Karin Östin



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

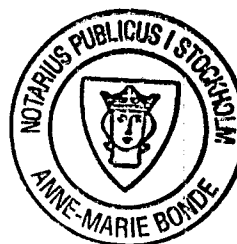
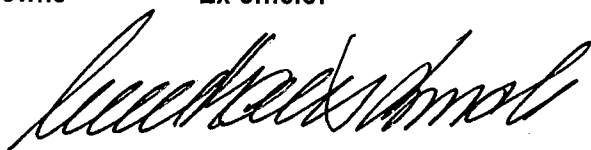
duly authorized to sign for

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:



14

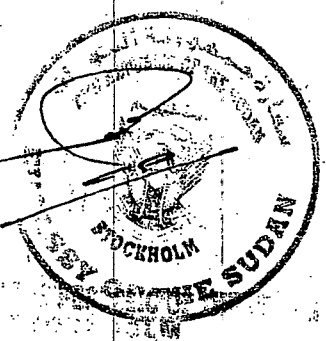
11426
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. *Amir - Karim Isma*

Swedish Companies Registration
Office, *Sandvick*

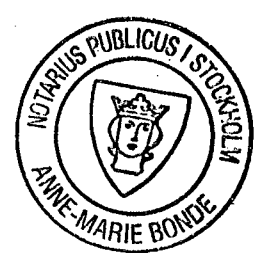
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

Fee Stockholm this *14th* day of *August*
1967 PAID *1007*

Agnes Kiderius



SIGNATURE OF *Agnes Kiderius*
AND STAMP OF: *SEC. MFA*
SIGNATURE: *Mohamed Husseini*
DATE: *20-08-07*



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 April 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/047565 A2

(51) International Patent Classification:
A61L 9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2008/050928

(22) International Filing Date: 9 October 2008 (09.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/979,736 12 October 2007 (12.10.2007) US
61/089,118 15 August 2008 (15.08.2008) US

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

(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): BLYTH, John, David [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). DAY, Andrew, John [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). LENNON, Kieran, James [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: COMPOSITION 064

(57) Abstract: A pharmaceutical composition which comprises N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)- 2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamidewithmannitol and/or microcrystalline cellulose is described.

WO 2009/047565 A2

COMPOSITION 064

16

The present application refers to a novel pharmaceutical composition of *N*-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide
5 (hereafter "Compound (I)"). More specifically the invention relates to a pharmaceutical composition comprising Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, and to the manufacture of medicament for use in treating cancer and to methods of treating cancer in a warm blooded animal such as man using this composition.

Compound (I) is an endothelin antagonist. The endothelins are a family of endogenous
10 21 amino acid peptides comprising three isoforms, endothelin-1 (ET-1), endothelin-2 and endothelin-3. The endothelins are formed by cleavage of the Trp²¹-Val²² bond of their corresponding proendothelins by an endothelin converting enzyme. The endothelins are among the most potent vasoconstrictors known and have a characteristic long duration of action. They exhibit a wide range of other activities including cell proliferation and
15 mitogenesis, extravasation and chemotaxis, and also interact with a number of other vasoactive agents.

The endothelins are released from a range of tissue and cell sources including vascular endothelium, vascular smooth muscle, kidney, liver, uterus, airways, intestine and leukocytes. Release can be stimulated by hypoxia, shear stress, physical injury and a wide range of
20 hormones and cytokines. Elevated endothelin levels have been found in a number of disease states in man including cancers.

Recently, endothelin A receptor antagonists have been identified as potentially of value in the treatment of cancer (Cancer Research, 56, 663-668, February 15th, 1996 and Nature Medicine, Volume 1, Number 9, September 1999, 944-949).

25 Cancer affects an estimated 10 million people worldwide. This figure includes incidence, prevalence and mortality. More than 4.4 million cancer cases are reported from Asia, including 2.5 million cases from Eastern Asia, which has the highest rate of incidence in the world. By comparison, Europe has 2.8 million cases, North America 1.4 million cases, and Africa 627,000 cases.

30 In the UK and US, for example, more than one in three people will develop cancer at some point in their life. Cancer mortality in the U.S. is estimated to account for about 600,000 a year, about one in every four deaths, second only to heart disease in percent of all deaths, and second to accidents as a cause of death of children 1-14 years of age. The estimated

cancer incidence in the U.S. is now about 1,380,000 new cases annually, exclusive of about 900,000 cases of non-melanotic (basal and squamous cell) skin cancer.

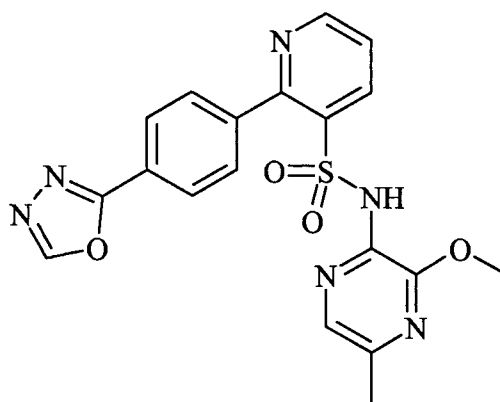
Cancer is also a major cause of morbidity in the UK with nearly 260,000 new cases (excluding non-melanoma skin cancer) registered in 1997. Cancer is a disease that affects
5 mainly older people, with 65% of cases occurring in those over 65. Since the average life expectancy in the UK has almost doubled since the mid nineteenth century, the population at risk of cancer has grown. Death rates from other causes of death, such as heart disease, have fallen in recent years while deaths from cancer have remained relatively stable. The result is that 1 in 3 people will be diagnosed with cancer during their lifetime and 1 in 4 people will
10 die from cancer. In people under the age of 75, deaths from cancer outnumber deaths from diseases of the circulatory system, including ischaemic heart disease and stroke. In 2000, there were 151,200 deaths from cancer. Over one fifth (22 per cent) of these were from lung cancer, and a quarter (26 per cent) from cancers of the large bowel, breast and prostate.

Worldwide, the incidence and mortality rates of certain types of cancer (of stomach,
15 breast, prostate, skin, and so on) have wide geographical differences which are attributed to racial, cultural, and especially environmental influences. There are over 200 different types of cancer but the four major types, lung, breast, prostate and colorectal, account for over half of all cases diagnosed in the UK and US. Prostate cancer is the fourth most common malignancy among men worldwide, with an estimated 400,000 new cases diagnosed annually, accounting
20 for 3.9 percent of all new cancer cases.

Current options for treating cancers include surgical resection, external beam radiation therapy and/or systemic chemotherapy. These are partially successful in some forms of cancer, but are not successful in others. There is a clear need for new therapeutic treatments.

Compound (I) is exemplified and described in WO96/40681 as Example 36.
25 WO96/40681 claims the endothelin receptors described therein for the treatment of cardiovascular diseases. The use of Compound (I) in the treatment of cancers and pain is described in WO04/018044.

Compound (I) has the following structure:



Compound (I)

and is also known as zibotentan.

5 In WO04/018044 an endothelin human receptor binding assay is described. The pIC₅₀ (negative log of the concentration of compound required to displace 50% of the ligand) for Compound (I) at the ET_A receptor was 8.27 [8.23 - 8.32] (n=4). Compound (I) is thus an excellent endothelin antagonist.

WO96/40681 discloses in general terms, certain pharmaceutically compositions that
10 may be used to formulate compounds of the invention described therein (for example see Example 71).

WO04/018044 describes a lactose formulation of Compound (I):

Compound (I);
Lactose monohydrate (filler);
15 Croscarmellose sodium (disintegrant);
Povidone (binder);
Magnesium stearate (lubricant);
Hypromellose (film coat component);
Polyethylene glycol 300 (film coat component); and
20 Titanium dioxide (film coat component).

This tablet formulation, based on a lactose monohydrate filler and with a white film coat, was developed for use in Phase I and II clinical studies, but proved unsuitable for use in late-stage development because:

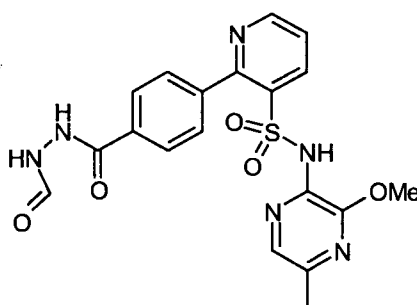
- the tablets were prone to capping and edge-damage;
- 25 • the active ingredient was subject to hydrolytic degradation;
- the active ingredient was subject to degradation on exposure to light; and

- strict controls must be applied to lactose monohydrate to minimize the risk of TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy) transmission, as described in EMEA/410/01 Rev. 2 Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, (Adopted by CPMP/CVMP October 2003).

The term 'capping' means the complete or partial separation of a saucer-shaped disc from the top or bottom surface of a tablet during compression of the material to form a tablet or during subsequent processes and/or handling. Capping is described in Carstensen, J. T., Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena, Academic press, New York (1980) and in Sheth et al., Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Vol 1. Ed Liebermann and Lachmann, Pub. Marcel Dekker, New York (1980).

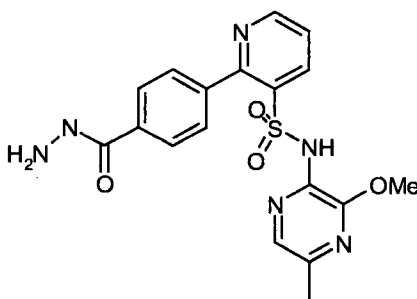
The term 'edge damage' means loss of material from the regions where the tablet surfaces intersect, during compression of the material to form a tablet or during subsequent processes and/or handling.

- Compound (I) is subject to hydrolytic degradation at low and high pH, the principal degradation product being Compound (II) formyl hydrazide:



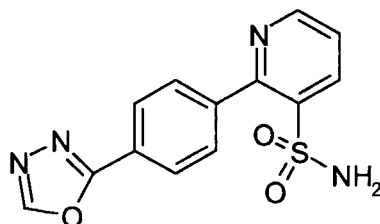
Compound (I) formyl hydrazide

- Over time, Compound (I) formyl hydrazide may further degrade to form Compound (II) hydrazide:



Compound (II) hydrazide

Compound (I) formyl hydrazide and Compound (I) hydrazide are also formed under hydrolytic conditions upon exposure to light. In the solid state, the principal degradation product following exposure to light is Compound (I) des pyrazine:



5

Compound (I) des pyrazine

In one aspect there is provided Compound (I) formyl hydrazide.

In one aspect there is provided Compound (I) hydrazide.

In one aspect there is provided Compound (I) des pyrazine.

In addition to the above, tablets need to possess sufficient hardness or sufficient

10 mechanical strength, which will prevent a compact from becoming damaged during subsequent processing or transport. This is related to the size of the tablet and when measured in kiloponds (kp) is typically <15 kp. Suitably an immediate release tablet has a hardness in the range of from 5 to 20 kp, for example about 10 kp.

Friability is the phenomenon whereby tablet surfaces are damaged and/or show
15 evidence of cracking or breakage when subjected to mechanical agitation (e.g. during processing, handling or transportation).

Disintegration is the process whereby a tablet breaks down into its constituent particles when in contact with a fluid. Disintegration is a desirable property for an immediate release tablet as this leads to an increase in surface area and hence may lead to an increased
20 rate of dissolution. In vivo, disintegration should occur as soon as possible following administration to the gastrointestinal tract, for example within 15 minutes. For immediate release tablets a suitable disintegration time under the standard United States Pharmacopoeia (USP) disintegration method is in the range of for example about 3 to 15 minutes and typically 5 to 8 minutes. Generally in the in-vivo setting immediate release tablets are not
25 designed to exhibit significant disintegration in the oral cavity. Rather the disintegration occurs in the upper GI tract, predominantly in the stomach. An immediate release tablet formulation may include a disintegrant in order to promote tablet disintegration.

Immediate release allows the drug to dissolve in the gastrointestinal contents, with no intention of delaying or prolonging the dissolution or absorption of the drug (ICH Guideline
30 Q6A: "Specifications : Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances

and New Drug Products : Chemical Substances" Published in the Federal Register, December 29, 2000, Volume 65, Number 251, Notices, Page 83041-83063).

Dissolution is the process whereby the active substance is released from a tablet following exposure to a fluid, such that the drug becomes dissolved in the fluid. For testing purposes the fluid is usually chosen to simulate conditions within the gastrointestinal tract, and is most usually an aqueous medium at low or neutral pH. For an immediate release tablet dissolution should be rapid, for example should be substantially complete within a period of 45 minutes following exposure to fluid under standard test conditions. For example, dissolution measured according to the general procedure of the USP using Apparatus 2 with 900mL of 0.1 M Phosphate buffer at pH 7.8 as dissolution medium and a stirrer speed of 50rpm. Typical USP acceptance criteria for dissolution from an immediate release tablet for the amount of active ingredient dissolved is typically 75 to 80% by weight of the active ingredient in the tablet. Tablet hardness, disintegration time and dissolution rate may be inter-related in that an increase in hardness may lead to an increase in disintegration time and hence a decrease in dissolution rate. The target profile for an immediate release tablet is one with sufficient hardness to prevent friability problems, but which disintegrates and dissolves rapidly within the gastrointestinal tract. An assessment of suitability may commence with the determination of tablet hardness followed, when appropriate, by more complex tests including disintegration testing and/or dissolution testing.

In an attempt to resolve the issues with the lactose formulation containing Compound (I) described above, alternative fillers for a composition comprising a Compound (I) were investigated. Acceptable results gave maximum total impurities <1.5% and minimum dissolution of 80% for dissolution (as described in the Experimental Section herein below) over 45 minutes.

Tablet cores prepared comprising Compound (I) with calcium phosphate dihydrate (as defined in the European Pharmacopia (PhEur)) (Calipharm™ D) as the filler were particularly poor with regard to dissolution performance. Similarly the use of magnesium carbonate, heavy (as defined in the PhEur) as the filler led to tablet cores which performed poorly with regard to impurity levels.

Microcrystalline cellulose is hygroscopic (see for example: 'Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients' Callahan, J. C., Cleary, G. W., Elefant, M., et al, *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 355-369) and moisture pick-up on storage of tablets using that as the filler (leading to hydrolytic degradation of Compound (I)) was expected. However,

surprisingly, we have found that certain tablet compositions containing microcrystalline cellulose as one of the excipients do not result in any undue hydrolytic degradation of Compound (I). Tablet cores comprising Compound (I) with microcrystalline cellulose as the filler together with certain other excipients did not exhibit significant capping or edge damage, gave acceptable results with regard to dissolution performance, and did not exhibit significant chemical degradation when protected from light. Some degradation was observed following exposure to light, but the tablets in this study were not film coated.

Tablet cores prepared comprising Compound (I) with mannitol as the filler gave acceptable results in hardness experiments even though earlier prepared placebo tablet cores (no Compound (I)) with a mannitol-based formulation had showed that these tablet cores were subject to hardening on storage leading to increased disintegration times. These mannitol-based tablet cores were also acceptable with regard to dissolution performance; and although when stored at high temperature and humidity a deterioration in dissolution performance was observed for one of the formulations, this effect was thought to be attributable to the disintegrant and/or binder present in the formulation and was not considered significant with respect to the criteria used to assess dissolution performance.

Tablet cores with and without Compound (I) with both mannitol and microcrystalline cellulose as the fillers were acceptable with regard to both hardness over time and physical stability. Tablet cores containing Compound (I) with both mannitol and microcrystalline cellulose as the fillers also did not exhibit undue hydrolytic degradation despite the hygroscopic nature of microcrystalline cellulose, and were acceptable with regard to dissolution.

The formulations of Compound (I) comprising mannitol and/or microcrystalline cellulose have one or more advantageous properties selected from:

- the formulation uses excipients which are not subject to strict controls to minimise the possibility of TSE transmission;
- when the formulation is in the form of a tablet the formulation is physically stable in that it exhibits one or more of the following properties:
 - it is not subject to significant capping / edge damage;
 - it shows a reduced tendency to harden on storage;
 - it does not absorb significant quantities of water on storage; and
- the formulation is chemically stable in that the levels of hydrolytic degradation of Compound (I) are low.

Therefore in one aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose.

Herein where "mannitol and/or microcrystalline cellulose" is referred to, in one aspect of the invention this refers to mannitol with no microcrystalline cellulose. In a further aspect
5 of this invention this refers to microcrystalline cellulose and no mannitol. In a further aspect of this invention this refers to both mannitol and microcrystalline cellulose.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I), mannitol and microcrystalline cellulose, wherein the weight ratio of mannitol:microcrystalline cellulose is from about 10:1 to about 1:2. For example, the
10 weight ratio of mannitol to microcrystalline cellulose is from about 10:1 to about 1:1. In another embodiment the weight ratio of mannitol to microcrystalline cellulose is about 8:1 to about 2:1. In a further embodiment the weight ratio of mannitol to microcrystalline cellulose is from about 7:1 to about 5:1. For example the weight ratio of mannitol to microcrystalline cellulose is about 6:1.

15 Microcrystalline cellulose refers to "Cellulose, microcrystalline" as described in the European Pharmacopoeia (PhEur). The composition according to the invention may use any microcrystalline cellulose suitable for use in pharmaceutical compositions such as tablets. In one embodiment the grade of microcrystalline cellulose may be defined by specific surface area e.g. - 1.21 - 1.30 m²/g for the placebo tablets and 1.06-1.12 m²/g for tablets containing
20 Compound (I). In another embodiment the microcrystalline cellulose has average particle size in the range of from about 40 to about 120 µm, for example about 50 to about 100µm. In a particular embodiment the microcrystalline cellulose has an average particle size of about 50 µm. In another particular embodiment the microcrystalline cellulose has an average particle size of about 100µm. Suitably the bulk density of the microcrystalline cellulose is (prior to
25 incorporation into the composition) of about 0.25 to about 0.38 g/cm³. For example in one embodiment the bulk density is about 0.26 to about 0.31 g/cm³. In another embodiment the bulk density is 0.28 to about 0.33g/cm³. In one embodiment the microcrystalline cellulose is substantially free from moisture prior to incorporation into the composition according to the invention (for example containing less than 3, 2 or 1% by weight water). In another
30 embodiment the microcrystalline cellulose contains about 3 to 6% by weight of water prior to incorporation into the composition, for example about 5%. Microcrystalline cellulose as used herein may also refer to microcrystalline cellulose sold under the trade name Avicel® (ex

FMC corp.). In one embodiment the microcrystalline cellulose is Avicel® PH-101. In another embodiment the microcrystalline cellulose is Avicel® PH-102.

Alternative disintegrants were also investigated. The use of croscarmellose sodium (described in the PhEur) as disintegrant was found to yield lower levels of impurities in comparison with crospovidone.

In one aspect the pharmaceutical composition additionally contains one or more disintegrants. In another aspect, the pharmaceutical composition additionally contains one disintegrant. In another aspect, the pharmaceutical composition additionally contains croscarmellose sodium. Any grade of croscarmellose sodium suitable for pharmaceutical formulation may be used, for example Ac-Di-Sol® (FMC Corp.)

In one aspect the pharmaceutical composition additionally contains one or more binders. Suitable binders include, for example, lactose, starches, modified starches, sugars, gum acacia, gum tragacanth, guar gum, pectin, wax binders, methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, copolyvidone, gelatine, polyvinylpyrrolidone (PVP or Povidone) and sodium alginate. In another aspect, the pharmaceutical composition additionally contains one binder selected from lactose, starches, modified starches, sugars, gum acacia, gum tragacanth, guar gum, pectin, wax binders, methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, copolyvidone, gelatine, polyvinylpyrrolidone (Povidone) and sodium alginate. In another aspect, the pharmaceutical composition additionally contains Povidone.

The skilled reader will understand that a component of the tablet can act in more than one capacity. For example in some embodiments microcrystalline cellulose could act as a binder and/or a disintegrant as well as a filler.

Particularly where "Povidone" is referred to this refers to a synthetic water-soluble homopolymer consisting of N-vinyl pyrrolidone (also known as 1-vinyl-2-pyrrolidinone polymers; polyvinylpyrrolidone; polyvidone; or PVP). Various grades of povidone are available of varying molecular weights. The grade of the povidone is often denoted by a K value, which is calculated from dilute solution viscosity measurements, and is used to denote degree of polymerization or molecular size). A low K value indicates a low molecular weight and a high K-value a high molecular weight. For example, grade K-12 povidone has an approximate weight average molecular weight of 4000, K-17 about 10,000, K-26 about 34,000, K30 about 49,000 and K-29/32 about 58,000. In one embodiment of the invention the

povidone is grade K30. In another embodiment the povidone is Povidone K29/32 (for example PlasdoneTM K29/32). In another embodiment the povidone is KollidonTM K30.

In one aspect the pharmaceutical composition additionally contains one or more lubricants. Suitable lubricants include, for example, magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, calcium stearate, talc, carnuba wax, hydrogenated vegetable oils, mineral oil, polyethylene glycols and sodium stearyl fumarate. In another aspect, the pharmaceutical composition additionally contains one lubricant selected from magnesium stearate, stearic acid, palmitic acid, calcium stearate, talc, carnuba wax, hydrogenated vegetable oils, mineral oil, polyethylene glycols and sodium stearyl fumarate. In another aspect, the pharmaceutical composition additionally contains magnesium stearate.

In one aspect, the pharmaceutical composition contains from 2 to 40 % by weight of Compound (I). For example it contains from 2 to 25% by weight of Compound (I). In one embodiment the composition contains 2 to 20 % by weight of Compound (I). In particular it contains 4.5 to 8.5 % by weight of Compound (I). Suitably the composition according to the invention, such as a capsule or tablet, contains 10 mg of Compound (I). In another aspect the composition, such as a capsule or tablet, contains 15 mg of Compound (I).

In another aspect, the pharmaceutical composition contains from 50 to 95 % by weight of filler. In another aspect the composition contains from 82 to 85% by weight of filler. In particular, it contains 84 to 88 % by weight of filler.

In one aspect, the filler is mannitol. In another aspect, the filler is microcrystalline cellulose. In another aspect, the filler is mannitol and microcrystalline cellulose. In one embodiment the composition contains about 65 to 75 % by weight of mannitol, for example about 71 to 74 % by weight. In another embodiment the composition contains about 10 to 15 % by weight of microcrystalline cellulose, for example about 12 to 13 % by weight. In particular, the composition contains 12.5 to 16.5 % by weight of microcrystalline cellulose. In another embodiment the composition contains from about 65 to 75% by weight of mannitol and about 10 to 15 % by weight of microcrystalline cellulose.

In another aspect, the pharmaceutical composition contains from 1 to 5 % by weight of disintegrant. In particular, it contains 2.5 to 3.5 % by weight of disintegrant.

In another aspect, the pharmaceutical composition contains from 1 to 5 % by weight of binder. In particular, it contains 2.5 to 3.5 % by weight of binder.

Typically one or more lubricants will be present in an amount from 0.5 to 2.5 % by weight, particularly 0.75 to 2 % by weight and especially 0.75 to 1.25 % by weight.

In one aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising:

- Compound (I) in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight;
- mannitol in an amount of 71 to 76 % by weight (for example 71.5 to 75.5 % by weight); and
- 5 • microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising:

- Compound (I) in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight;
- mannitol in an amount of 71 to 76 % by weight (for example 71.5 to 75.5 % by weight);
- 10 • microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight;
- Croscarmellose sodium in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight;
- one or more binders in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight; and
- one or more lubricants in an amount of 0.75 to 2.0 % by weight (for example 0.75 to 1.25 % by weight).

15 In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising:

- Compound (I) in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight;
- mannitol in an amount of 71 to 76 % by weight (for example 71.5 to 75.5 % by weight);
- microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight;
- 20 • croscarmellose sodium in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight;
- one or more binders in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight; and
- magnesium stearate in an amount of 0.75 to 2.0 % by weight (for example 0.75 to 1.25 % by weight).

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising:

- 25 • Compound (I) in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight;
- mannitol in an amount of 71 to 76 % by weight (for example 71.5 to 75.5 % by weight);
- microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight;
- croscarmellose sodium in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight;
- 30 • Povidone (for example KollidonTM K-30 or PlasdoneTM K29/32) in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight; and

- one or more lubricants in an amount of 0.75 to 2.0 % by weight (for example 0.75 to 1.25 % by weight).

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising:

- Compound (I) in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight;
- 5 • mannitol in an amount of 71 to 76 % by weight (for example 71.5 to 75.5 % by weight);
- microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight;
- croscarmellose sodium in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight;
- Povidone (for example KollidonTM K-30 or PlasdoneTM K29/32) in an amount of 2.5 to 10 3.5 % by weight; and
- magnesium stearate in an amount of 0.75 to 2.0 % by weight (for example 0.75 to 1.25% by weight).

As will be realised, where herein compositions are described in terms of % by weight of components of the composition, the sum of the % by weight of all of the components of 15 the composition is 100%.

In a further aspect the invention relates to a pharmaceutical composition, as described herein, prepared by direct compression or wet granulation. The tablets described herein may be prepared by granulation, in particular wet granulation or direct compression.

In direct compression methods, the drug substance, a compressible filler and other 20 ingredients, if required, are mixed to a homogeneous composition then compressed in a tablet press to produce tablets. All materials used in a direct compression process must be carefully selected with regard to particle size distribution, density, physical form in order to avoid segregation during mixing and to ensure suitable flow and compression properties.

Such properties may also be conferred by granulation, which is a process by which 25 primary particles (powders) are made to adhere to form larger, multiparticulate entities called granules. Granulation normally commences after initial dry mixing of the powdered ingredients so that a fairly uniform distribution of ingredients through the mix is achieved. Granulation methods can be divided into two types, wet granulation methods that utilize a liquid to form the granules and dry methods that do not.

30 Wet granulation involves mixing the components to be granulated as a dry mix (for example Compound (I), diluent(s), disintegrant(s) and optionally a binder). The dry mix is then massed using a granulating fluid to form granules. Sufficient granulating fluid is added to the dry mix to form granules during the granulation process, for example 10 to 50% by

weight, suitably 15 to 25% by weight, of granulating fluid is added to the dry mix during the granulation. The granulating fluid may contain a solvent, which can be removed by drying, and is non-toxic. Suitably however, the granulating fluid is water. The granulating fluid can be used alone or with a binding agent (binder) to ensure particle adhesion in the dry state.

- 5 Binding agents can be added to the system as a binder solution (as part of the granulating fluid) or as dry material mixed with the primary powder particles (as part of the dry mix). Suitably the granulating liquid is added to the dry powder mix in a manner to provide a substantially uniform liquid content in the mixture, for example by spraying the liquid onto the powder during the granulation. Wet granulators are well known and any suitable
- 10 granulator may be used to form the wet granules. There are three main types of wet granulator, shear granulators (such as planetary mixers), high shear mixer granulators (such as Vector, Fielder or Diosna) and fluid bed granulators (such as Aeromatic or Glatt).

- Following wet granulation the resulting wet mass may be passed through a coarse mesh (for example a 9mm mesh) to remove any large lumps that may have formed during the
- 15 granulation. The granules are dried to a suitable moisture content, typically less than 2% by weight water, using a suitable drying method such as fluid bed drying. The resulting granules are then optionally milled to give a more homogenous particle size distribution.

- In dry granulation methods, primary powder particles are aggregated under pressure (or compaction). There are two main processes: a large tablet (also known as a slug) is
- 20 produced with a heavy duty tablet press or the powder particles are compressed between two rollers to produce a sheet or 'ribbon' of material (process known as roller compaction). In both cases, the compacted material is milled using a suitable milling technique to produce granular material. The granules can then be compressed in a standard tablet press to produce tablets.

- 25 Following granulation the granules might be used in a capsule composition or compressed to form a tablet. Suitably to form a tablet, the granules may be blended with a lubricant and then compressed into tablets. A suitable coating may then be applied to the tablets as described herein.

- In one aspect there is provided a pharmaceutical composition, as disclosed herein,
- 30 prepared by direct compression process that is suitable for oral administration.

In another aspect there is provided a pharmaceutical composition, as disclosed herein, prepared by a wet granulation process that is suitable for oral administration.

In another aspect there is provided a pharmaceutical composition, as disclosed herein, prepared by a dry granulation process that is suitable for oral administration.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition obtainable by a wet granulation process comprising Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline
5 cellulose.

In this wet granulation process aspect of the invention, the present inventors found that when wet granulation grade mannitol was used, soft, friable tablets were produced. However, when direct compression grade mannitol was used in the wet granulation process described herein, this problem was avoided.

10 In a further feature of the present invention the present inventors have found that they are able to manufacture satisfactory batches of the preferred composition, using a direct compression grade of mannitol, by both wet granulation and direct compression processes.

“Direct compression grade mannitol”, for example PardeckTM M grades of mannitol supplied by Merck Chemicals Ltd., can be produced by a spray drying process causing the
15 mannitol to crystallise in a needle-like microstructure while building up a granular macrostructure. Suitably the average particle size of the direct compression grade mannitol is about 150 to 350 µm, for example 200 to 300 µm. Suitably the direct compression grade mannitol has a bulk density of about 0.45 to 0.50 g/ml. Examples of direct compression grade mannitol prepared by spray drying include PardeckTM M200, PardeckTM M300, PearlitolTM
20 SD200 or MannogemTM EZ. In one embodiment of the invention the mannitol is PardeckTM M200.

“Wet granulation grade mannitol” generally has a more granular particle shape than direct compression grade mannitol. Suitably the wet granulation grade mannitol has an average particle size in the range of about 200 to 300 µm. For example PearlitolTM 160 C
25 supplied by Roquette Freres S.A., comprises cubic crystals having a mean diameter of 160 microns.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition obtainable by a wet granulation process comprising Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose wherein direct compression grade mannitol is used in the wet granulation process.

30 In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition prepared by a wet granulation process comprising Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose wherein direct compression grade mannitol is used in the wet granulation process.

Where the composition comprising Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose is prepared by wet granulation, particularly direct compression grade mannitol is used.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition obtainable by
5 a wet granulation process comprising Compound (I), mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, a binder and a lubricant.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition obtainable by a wet granulation process comprising Compound (I), mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, a binder and magnesium stearate.

10 In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition obtainable by a wet granulation process comprising Compound (I), mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, Povidone and a lubricant.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition obtainable by a wet granulation process comprising Compound (I), mannitol, microcrystalline cellulose,
15 croscarmellose sodium, Povidone and magnesium stearate.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition obtainable by a wet granulation process comprising wet granulation of Compound (I), mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and a binder.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical tablet composition
20 obtainable by a wet granulation process comprising:

(i) wet granulation of Compound (I), mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and a binder;

(ii) blending the resulting granules with a lubricant; and

(iii) compressing the mixture from step (iii) into tablets.

25 In these embodiments any of the mannitol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, binder and lubricants described herein may be used. In a particular embodiment the mannitol is a direct compression grade mannitol such as Parteck M200.

In one aspect the pharmaceutical composition is in a solid dosage form, such as a tablet or capsule. In another aspect the pharmaceutical composition is in the form of a tablet.

30 In a further feature of the invention the composition is in the form of a tablet designed for immediate release. Suitably the immediate release tablet will disintegrate quickly following administration as hereinbefore described. For example, typically represented by in-vitro dissolution times of about 3 to 15 minutes and typically 5 to 8 minutes.

According to a further aspect of the invention there is provided a process for the preparation of a pharmaceutical composition according to the invention comprising mixing compound (I) and the mannitol and/or microcrystalline cellulose and forming the mixture into a unit dosage form such as a tablet or capsule.

5 In one embodiment of the process, following mixing of compound (I) and the mannitol and/or microcrystalline cellulose (and other optional ingredients as required such as a binder and disintegrant as hereinbefore described) the mixture is granulated and formed into a suitable unit dosage form. Suitable granulation methods are as hereinbefore described. For example the mixture may be wet granulated as described herein. When a binder is used in the
10 composition the binder such as PVP may be incorporated into the mixture prior to granulation as a dry powder. Alternatively, the binder may be added as a solution or dispersion with the wet granulation liquid. Following granulation the granules may be dried and milled and, for example, compressed into a tablet as described hereinbefore. Suitably the composition is provided with a means for protecting Compound (I) from light degradation as described
15 hereinafter. For example, when the composition is in the form of a tablet, the tablet is provided with a light protective coating as described hereinafter.

Accordingly, a further aspect of the invention there is provides a process for the preparation of a pharmaceutical immediate release tablet composition according to the invention comprising:

- 20 (i) mixing Compound (I) and the mannitol and/or microcrystalline cellulose;
(ii) granulating the mixture formed in step (i) to form granules;
(iii) optionally milling the granules;
(iv) mixing the granules with a lubricant; and
(v) compressing the granules into a tablet.

25 Additional excipients such as a disintegrant and binder may be included in the mixture in step (i) of the process as described hereinbefore and illustrated in the examples.

In a particular embodiment the granulation step (ii) is a wet granulation as described hereinbefore. When the granulation step (ii) is a wet granulation, the granules are suitably dried prior to milling (if carried out) and subsequent compression into tablets.

30 In a further embodiment of the process for the preparation of the pharmaceutical immediate release tablet composition, the process further comprises coating the tablets from step (v) with a film coating.

Compound (I) exists in certain crystalline forms. In a particular aspect of the invention, Compound (I) exists in a crystalline form, referred to as Form 1 in the Cambridge crystallographic database. [N-(3-Methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]pyridine-3-sulfonamide (ZD4054 Form 1). Acta Crystallographica, Section E:

5 Structure Reports Online (2004), E60(10), o1817-o1819].

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition as hereinabove defined in which Compound (I) is in a crystalline form.

In yet another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition as hereinbefore defined comprising Compound (I) substantially as Form 1.

10 Substantially as Form 1 means that there is greater than 95 % of Form 1 present. In particular there is greater than 96 % Form 1. Particularly there is greater than 97 % Form 1. In particular there is greater than 98 % Form 1. Particularly there is greater than 99 % Form 1. In particular there is greater than 99.5 % Form 1. Particularly there is greater than 99.8 % Form 1.

15 As mentioned hereinbefore, when the composition is in the form of a tablet, the tablet is suitably coated with a film. We have found that tablet cores coated with a non-pigmented (white) film coating at a level of 2.3 % up to about 3.25% relative to the core weight exhibited chemical degradation of Compound (I) following exposure to light. Tablet cores coated with a film coat, including iron oxide pigments, at a level of 3.5 % relative to the core weight, did
20 not exhibit significant chemical degradation following exposure to light. Coatings with lower levels of film coatings containing iron oxide pigments may reduce light degradation of Compound (I) compared to the use of a white film coat containing titanium dioxide. In one embodiment of the invention the composition is in the form of a tablet coated with a coating, suitably a film coating, comprising a ferric oxide. In this embodiment the ferric oxide is
25 suitably present at about 0.025 to 0.075% by weight of the tablet, for example about 0.05% by weight of the tablet. The ferric oxide coating may be applied using for example a commercially available coating such as the OpadryTM films supplied by Colorcon Inc.

The formulation of Compound (I) comprising a pigmented (in particular beige) film-coat meets the requirements for a pharmaceutical solid dosage form in late-stage
30 pharmaceutical development in that the formulation is chemically stable in that the levels of light-induced degradation are low.

In one aspect the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising one or more colouring agents. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a

coating comprising three colouring agents. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising an iron oxide pigment. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising iron oxide pigments. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising iron oxide yellow, iron oxide red and iron oxide black. Coatings containing iron oxide pigments are commercially available, for example Opadry Beige (Colorcon 03B27164), which may be applied to the tablet as an aqueous solution or suspension.

In one aspect the pharmaceutical composition is a tablet with a weight of coating between, for example 1 to 10%, such as 2 and 10% by weight of the tablet core weight, for example 3 to 6% by weight of the tablet core weight. In particular, the weight of coating is 3 to 4 % by weight of the tablet core weight. In another embodiment the weight of the coating is from about 1 to about 2% by weight of the tablet core weight.

In one aspect the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising one or more film formers. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising one film former. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising a water-soluble film-former such as a hydroxypropylmethyl cellulose, for example, Hypromellose 2910 (defined in the PhEur).

In one aspect the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising one or more opacifiers. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising one opacifier. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising titanium dioxide.

In one aspect the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising one or more plasticisers. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising one plasticiser. In another aspect, the pharmaceutical composition is a tablet with a coating comprising a polyethylene glycol plasticiser, for example Macrogol 400 (defined in the PhEur).

Tablet coating may be carried out using conventional methods well known in the art, for example coating in a pan coater. The film coat may be applied by spraying an aqueous suspension of the film former, opacifier, plasticiser and colouring agents onto the tablet cores.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a Compound of formula (I) which is a tablet with a coating comprising iron oxide yellow, iron oxide red and iron oxide black.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a Compound of formula (I) which is a tablet with a coating comprising Hypromellose 2910, titanium dioxide, Macrogol 400, iron oxide yellow, iron oxide red and iron oxide black.

In another aspect the invention relates to a tablet comprising a core comprising a
5 Compound of formula (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose and a coating comprising iron oxide yellow, iron oxide red and iron oxide black.

In another aspect the invention relates to a tablet comprising a core comprising a Compound of formula (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose and a coating comprising Hypromellose 2910, titanium dioxide, Macrogol 400, iron oxide yellow, iron
10 oxide red and iron oxide black.

In another aspect, the coating contains from 50 to 75 % by weight of film former. In particular, it contains 60.5 to 64.5 % by weight of film formers.

In another aspect, the coating contains from 20 to 40 % by weight of opacifier. In particular, it contains 27.5 to 31.5 % by weight of opacifier.

15 In another aspect, the coating contains from 5 to 20 % by weight of plasticiser. In particular, it contains 4.5 to 8.5 % by weight of plasticiser.

In another aspect, the coating contains from 0.5 to 10 % by weight of colouring agent. In particular, it contains 1-2 % by weight of colouring agent.

In another aspect, the coating contains from 0.025 to 0.075 % by weight of iron oxide
20 pigment(s).

In another aspect, the coating contains from 0.025 to 0.075 % by weight of iron oxide pigment(s) and from 0.8 to 1.2% by weight of titanium dioxide. For example a coating containing about 0.05% iron oxide and about 1% by weight of titanium dioxide, wherein the weights are % weight relative to the weight of the tablet core to which the coating is applied.

25 In one aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a tablet core and a coating wherein the tablet core comprises:

- Compound (I) in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight of the core;
- mannitol in an amount of 71.5 to 75.5 % by weight of the core; and
- microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight of the core;

30 and wherein the coating on the tablet core comprises:

- iron oxide yellow in an amount of 0.75 to 1.75 % by weight of the coating;
- iron oxide red in an amount of 0.1 to 0.6 % by weight of the coating; and
- iron oxide black in an amount of 0.06 to 1 % by weight of the coating.

35

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a core comprising Compound of formula (I) and a coating comprising:

- a water-soluble film-former such as Hypromellose 2910 in an amount of 60.5 to 64.5 % by weight;
- 5 • titanium dioxide in an amount of 27.5 to 31.5 % by weight;
- a polyethylene glycol plasticiser such as Macrogol 400 in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight;
- iron oxide yellow in an amount of 0.75 to 1.75 % by weight;
- iron oxide red in an amount of 0.1 to 0.6 % by weight; and
- 10 • iron oxide black in an amount of 0.06 to 1 % by weight; wherein the weights are % by weight of the coating.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a core comprising a Compound of formula (I) and mannitol with optional microcrystalline cellulose and a coating comprising:

- 15 • a water-soluble film-former such as Hypromellose 2910 in an amount of 60.5 to 64.5 % by weight;
- titanium dioxide in an amount of 27.5 to 31.5 % by weight;
- a polyethylene glycol plasticiser such as Macrogol 400 in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight;
- 20 • iron oxide yellow in an amount of 0.75 to 1.75 % by weight;
- iron oxide red in an amount of 0.1 to 0.6 % by weight; and
- iron oxide black in an amount of 0.06 to 1 % by weight; wherein the weights are % by weight of the coating.

In another aspect the invention relates to a pharmaceutical immediate release tablet composition comprising a tablet core and a coating, wherein the tablet core comprises:

- Compound of formula (I) in an amount of 6.0 to 8.0 % by weight of the tablet core;
- mannitol in an amount of 72.0 to 75.0 % by weight of the tablet core;
- microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight of the tablet core;
- croscarmellose sodium in an amount of 2.5 to 4.5% by weight of the tablet core; and
- 30 • PVP (for example, KollidonTM K30 or PlasdoneTM K29/32) in an amount of 2.5 to 4.5% by weight of the tablet core; and

96

- a lubricant (for example magnesium stearate) in an amount of 0.75 to 2.0 % by weight (for example 0.8 to 1.75 % by weight);

and wherein the coating on the tablet core comprises an iron oxide pigment and wherein the coating is present in an amount of 3 to 6% by weight of the tablet core.

5 In another aspect the invention relates to a pharmaceutical immediate release tablet composition comprising a tablet core and a coating, wherein the tablet core comprises:

- Compound of formula (I) in an amount of 6.0 to 8.0 % by weight of the tablet core;
- mannitol in an amount of 72.0 to 75.0 % by weight of the tablet core;
- microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight of the tablet core;
- 10 • croscarmellose sodium in an amount of 2.5 to 4.5% by weight of the tablet core; and
- PVP (suitably Collidon-K30 or Plasdone K29/32) in an amount of 2.5 to 4.5% by weight of the tablet core; and
- a lubricant (for example magnesium stearate) in an amount of 0.75 to 2.0 % by weight (for example 0.8 to 1.75 % by weight);

15 and wherein the coating on the tablet core comprises :

- a water-soluble film-former such as Hypromellose 2910 in an amount of 60.5 to 64.5 % by weight of the coating;
- titanium dioxide in an amount of 27.5 to 31.5 % by weight of the coating;
- a polyethylene glycol plasticiser such as Macrogol 400 in an amount of 4.5 to 8.5 %
- 20 by weight of the coating;
- iron oxide yellow in an amount of 0.75 to 1.75 % by weight of the coating;
- iron oxide red in an amount of 0.1 to 0.6 % by weight of the coating; and
- iron oxide black in an amount of 0.06 to 1 % by weight of the coating.

Suitably in this embodiment the coating is present in an amount of 2.5 to 5% by weight of the
25 tablet core, for example about 3.5% by weight of the tablet core.

In a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose for use as a medicament.

Therefore according to this aspect of the present invention, there is provided a
30 pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the treatment of cancer in a warm blooded animal such as man.

According to another feature of the present invention, there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or



microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer in a warm blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating cancer which comprises administering an effective amount of a
5 pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the reduction of abnormal proliferation in a cancerous cell or inducing differentiation of a
10 cancerous cell in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for the reduction of abnormal proliferation in a cancerous cell or inducing differentiation of a cancerous cell in a warm blooded animal such
15 as man.

In another aspect of the invention there is provided a method for reducing abnormal proliferation in a cancerous cell or inducing differentiation of a cancerous cell which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded
20 animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for inducing apoptosis in a cancerous cell in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical
25 composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for inducing apoptosis in a cancerous cell in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of inducing apoptosis in a cancerous cell which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical
30 composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for an anti-

angiogenic and vascular targeting agent in blood vessels supplying a cancerous cell in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for an anti-angiogenic and vascular targeting agent in blood vessels supplying a cancerous cell in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of providing an anti-angiogenic and vascular targeting agent in blood vessels supplying a cancerous cell which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

By the term "vascular targeting agent" it is to be understood that the site of action of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose would be on the vasculature itself rather than the tumour.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, as an anti-angiogenic agent in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for an anti-angiogenic agent in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of providing an anti-angiogenic effect which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, as an inhibitor of bone metastases and an inhibitor of invasion in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for an inhibitor of bone metastases and an inhibitor of invasion in a warm blooded animal such as man.

31

In another aspect of the invention there is provided a method of inhibiting bone metastases and inhibiting invasion which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

5 In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, as an inhibitor of bone metastases in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose,
10 for the manufacture of a medicament for an inhibitor of bone metastases in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of inhibiting bone metastases which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose,
15 to a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the prevention of bone metastases in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical
20 composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for the prevention of bone metastases in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of preventing bone metastases which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical
25 composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the treatment of bone metastases in a warm blooded animal such as man.

30 In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for the treatment of bone metastases in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of treating bone metastases which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

5 In a further aspect of the invention, there is provided the inhibition, treatment and/or prevention of bone metastases, as described herein, wherein the bone metastases are as a result of renal, thyroid, lung, breast or prostate cancer.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the
10 prevention or treatment of pain associated with elevated endothelin-1 production in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of pain associated with
15 elevated endothelin-1 production in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of treating pain associated with elevated endothelin-1 production which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

20 In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the prevention or treatment of pain in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose,
25 for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of pain in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of treating pain which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded
30 animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the

prevention or treatment of pain associated with stimulation of the ET_A receptor in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided the use of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of pain associated with stimulation of the ET_A receptor in a warm blooded animal such as man.

In another aspect of the invention there is provided a method of treating pain associated with stimulation of the ET_A receptor which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose, to a warm blooded animal such as man.

Where cancer is referred to, particularly it refers to oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, ewings tumour, neuroblastoma, Kaposi sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC), and small cell lung cancer (SCLC) - gastric cancer, head and neck cancer, renal cancer, lymphoma and leukaemia. More particularly it refers to prostate cancer. In addition, more particularly it refers to SCLC, NSCLC, colorectal cancer, ovarian cancer and/or breast cancer. In addition, more particularly it refers to prostate cancer, NSCLC, ovarian cancer, bladder cancer, gastric cancer and/or breast cancer. In addition, more particularly it refers to prostate cancer, NSCLC, ovarian cancer, bladder cancer and/or gastric cancer. In addition, more particularly it refers to prostate cancer, NSCLC, ovarian cancer and/or bladder cancer. In addition, more particularly it refers to SCLC. In addition, more particularly it refers to NSCLC. In addition, more particularly it refers to colorectal cancer. In addition, more particularly it refers to ovarian cancer. In addition, more particularly it refers to breast cancer. Furthermore, more particularly it refers to bladder cancer, oesophageal cancer, gastric cancer, melanoma, cervical cancer and/or renal cancer. In addition it refers to endometrial, liver, stomach, thyroid, rectal and/or brain cancer. In another aspect of the invention, the cancer is not melanoma. In another embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state, and more particularly the cancer produces metastases to the bone. In a further embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state, and more particularly the cancer produces skin metastases. In a further embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state, and more particularly the cancer produces lymphatic metastases. In a further embodiment of the invention, the cancer is in a non-metastatic state.

It is to be understood that when the cancer is in a metastatic state, that a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose acts at both the primary tumour site and the metastases by prevention, treatment and inhibition of metastases.

5 The composition according to the invention may be used alone for the treatment of cancer. Alternatively, the composition according to the invention may also be used in combination with certain other anti-cancer agents for the treatment of cancer as described in WO2004/035057, WO2005/023264 and WO2006/056760. For example, the composition according to the invention may be useful in combination with docetaxel for the treatment of
10 hormone resistant prostate cancer, particularly metastatic hormone resistant prostate cancer, more particularly metastatic hormone resistant prostate cancer in patients who are asymptomatic or mildly symptomatic for pain.

In one aspect of the invention, where pain is referred to, this is pain associated with raised endothelin-1 levels. In another aspect of the invention this is pain associated with
15 stimulation of the ET_A receptor resulting from situations where ET_B down-regulation has occurred leading to abnormal ET_A stimulation and/or elevation of endothelin-1 levels. Particularly this is pain associated with cancer. More particularly it is pain associated with prostate cancer.

Additionally, a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with
20 mannitol and/or microcrystalline cellulose is expected to be useful in the treatment and/or prophylaxis of pain of different origins and causes, including acute as well as chronic pain states. Examples are pain caused by chemical, mechanical, radiation (including sunburn), thermal (including burns), infectious or inflammatory tissue trauma or cancer, postoperative pain, post-partum pain, the pain associated with joint conditions (such as rheumatoid arthritis
25 and osteoarthritis), pain associated with dental conditions (such as dental caries and gingivitis), myofascial and low back pain, pain associated with bone disorders (such as osteoporosis, hypercalcaemia of malignancy and Paget's disease) and the pain associated with sports injuries and sprains.

Also neuropathic pain conditions of central or peripheral origin could be treated or
30 prevented with a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose. Examples of these pain conditions are pain associated with trigeminal neuralgia, pain associated with postherpetic neuralgia (PHN), pain associated with diabetic mono/poly neuropathy, pain associated with nerve trauma, pain associated with

spinal cord injury, pain associated with central post stroke, pain associated with multiple sclerosis and pain associated with Parkinson's disease.

Other pain states of visceral origin such as caused by ulcer, dysmenorrhea, endometriosis, irritable bowel syndrome, dyspepsia etc. could also be treated or prevented

5 with a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose.

A further aspect of the invention is to use a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose for oral treatment of neuropathic or central pain states.

10 It is to be understood that the uses and methods of treatment described herein may use any of the compositions comprising Compound (I) with mannitol and/or microcrystalline cellulose described herein.

General Experimental

Materials

Material	Pharmacopoeia	Function	Example	Supplier
Mannitol	PhEur ¹ , USP-NF ² , JP ³	Filler (direct compression)	Parateck TM M200 EMPROVE®	Merck Chemicals Ltd. (UK)
		Filler (wet granulation)	Pearlitol TM 160 C	Roquette Freres S.A. (France)
Cellulose, microcrystalline	Ph Eur, USP-NF, JP	Filler	Avicel® PH-101	FMC Biopolymer (Ireland)
Magnesium carbonate, heavy	PhEur, USP-NF, JP	Filler		L.M. Loveridge Ltd. (UK)
Calcium phosphate dihydrate	USP-NF	Filler	Calipharm D	Innophos (USA)
Povidone	PhEur, USP-NF, JP	Binder	Plasdone TM K29/32	ISP Technologies, Inc. (USA)
Croscarmellose sodium	PhEur, USP-NF, JP	Disintegrant	AcDiSol TM SD-711	FMC Biopolymer (Ireland)
Crospovidone	PhEur, USP-NF	Disintegrant	Polyplasdone®	International Specialty Products (USA)

Material	Pharmacopoeia	Function	Example	Supplier
Magnesium stearate	PhEur, USP-NF, JP	Lubricant	Magnesium Stearate NF Non-Bovine HyQual®	Mallinckrodt Inc. (USA)
Hypromellose	PhEur, USP-NF, JP	Film former	Opadry™ Beige ₄	Colorcon Limited (UK)
Titanium dioxide	PhEur, USP	Opacifier		
Iron oxide, black (Fe ₃ O ₄ , magnetite, CAS#1317-61-9)		Pigment		
Iron oxide, red (Fe ₂ O ₃ , haematite, CAS#1309-37-1				
Iron oxide, yellow (Fe(OH) ₃ , goethite, CAS#20344-49-4)				
Polyethylene glycol	PhEur (Macrogols), USP-NF, JP (Macrogol)	Plasticiser		

¹ PhEur: European Pharmacopoeia 5th Edition (Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe) 2007.

² USP-NF: United States Pharmacopeia 30 / National Formulary 25 (The United States Pharmacopeia Convention) 2007.

5 ³ JP: Japanese Pharmacopeia 15th Edition, English Version (Society of Japanese Pharmacopoeia) 2006.

⁴ The film-coat may be supplied as a proprietary concentrate (eg, Opadry, product identifier 03B27164) or powder mixture that requires reconstitution in purified water, prior to application as an aqueous suspension to the tablet cores.

Hardness

Hardness testing was carried out using a Schleuniger Hardness Tester Model 6D or equivalent, in accordance with the procedure specified in the European Pharmacopoeia (Resistance to crushing of tablets), except that the number of tablets tested was as specified in 5 the table. The hardness of each tablet was measured along its diameter. The average 'hardness' is reported in kiloponds (kp).

Disintegration Time

Disintegration time was measured out in accordance with the procedure specified in 10 the European Pharmacopoeia, without a disc and using water as the medium. Disintegration time is reported in minutes (min.).

Compound (I) assay and impurities

The Compound (I), Compound (I) formyl hydrazide, and total impurities contents 15 were determined using High Performance Liquid Chromatography HPLC. 10µL sample was injected into a mobile phase comprising water / acetonitrile / formic acid in the ratios 900 : 100: 2 (Eluent A) / 400 : 600: 2 (Eluent B), as defined by the gradient program in Table 1 below.

The solution for the impurities determination is prepared by extraction from a known 20 weight of finely ground tablets using 1:1 acetonitrile:water as extraction solvent, followed by filtration through a 0.45 micron PTFE filter, such that the target concentration of Compound (I) in the test solution is 0.25mg/mL.

Table 1 Gradient programme - Compound (I) assay and impurities

Gradient programme	Time (mins)	%A	%B
	0	100	0
	50	0	100
	51	100	0
	60	100	0

25 The mobile phase starts as 100% eluent A at time zero, then the composition is modified by increasing the proportion of eluent B gradually and linearly such that after 50 minutes the mobile phase comprises 100% eluent B. This composition is maintained for 1 minute, then reverts to 100% eluent A in order to re-equilibrate the column.

Separation of impurities was performed using a column 15 cm long x 4.6 mm internal diameter packed with Waters Symmetry C8 stationary phase having 3.5 μm particle size. The mobile phase flow rate was 1.0mL/minute, temperature was controlled at 25°C, and impurity concentration was determined by comparison of absorbance at 254nm, measured using a variable wavelength uv detector, with that of an external Compound (I) reference standard.

Dissolution

Dissolution was determined according to the general procedure of the United States Pharmacopoeia (USP) using Apparatus 2 with 900mL of 0.1 M Phosphate buffer at pH 7.8 as dissolution medium and a stirrer speed of 50rpm. At 15, 30 and 45 minutes, 10 ml of dissolution media was withdrawn and filtered through a 0.45 μm PTFE filter, discarding the first 2 ml of filtrate. The amount of Compound (I) in solution was measured using an HPLC procedure similar to that described above, except that the method was operated under isocratic conditions using as mobile phase water: acetonitrile orthophosphoric acid in the ratio 700 : 300 : 2. The sample volume was 50 μL , the stationary phase was Jones Chromatography Genesis C18, the mobile phase flow rate was 1.5mL/minute, temperature was controlled at 40°C, and the measurement wavelength was 224nm.

Friability

Twenty tablets were accurately weighed and placed in a rotating drum (Copley TA-10 or equivalent). The drum was rotated 100 times and the tablets removed. Loose dust was removed from the tablets and the tablets re-weighed. The friability is expressed as the loss of mass and it is calculated as a percentage of the initial mass.

Experimental and Results

In the following results and tables where "ND" is stated, it is to be understood that this refers to a value lower than the detection limits of the methods used.

Handwritten signature

Example 1

Compound (I) forced degradation study

The stability of Compound (I) drug substance at an initial concentration of 0.5mg/mL in solution in aqueous buffers, in the dark at room and elevated temperature over a period of 24 hours, as shown in Table 2, and exposed to light at room temperature (RT) over a period of 2 hours, as shown in Table 3, was investigated in a forced degradation study. The results are summarised in Tables 2 and 3. "ND" in Tables 2 and 3 refers to "not determined"

Table 2 Compound (I) forced degradation study (0.5mg/mL solutions) (solutions protected from light)

	pH 1.2		pH 3.0		pH 7.2		pH 11.0	
	RT	37°C	RT	37°C	RT	37°C	RT	37°C
Compound (I),	97.57	96.69	99.45	99.43	99.14	98.73	98.68	99.17
%w/w (initial /	/	/ 0.89	/	/	/	/	/	/
24 hours)	23.04		84.70	96.56	99.45	99.17	94.21	94.50
Compound (I)	1.99 /	1.58 /	ND /	ND /	ND /	ND /	0.07 /	ND /
formyl hydrazide,	59.83	32.16	1.66	3.09	ND	ND	1.35	4.16
%w/w								
(initial / 24								
hours)								
Compound (I)	ND /	ND /	ND /	ND /	ND /	ND /	ND /	ND /
hydrazide, %w/w	13.87	47.34	<0.05	ND	<0.05	<0.05	ND	<0.05
(initial / 24								
hours)								

Table 3 Compound (I) forced degradation study (solutions exposed to light at room temperature)

	pH 1.2	pH 3.0	pH 7.2	pH 11.0
Compound (I), %w/w (initial / 24 hours)	98.82 / 82.33	99.39 / 95.76	98.78 / 97.04	99.91 / 98.66
Compound (I) formyl hydrazide, %w/w (initial / 24 hours)	1.39 / 16.35	0.05 / 0.30	ND / ND	<0.05 / 0.15
Compound (I) hydrazide, %w/w (initial / 24 hours)	ND / 0.32	ND / ND	ND / ND	ND / ND

Example 2

5 Stability study for lactose-based tablets

Compound (I) lactose-based tablets were manufactured using wet granulation, compression and film coating processes, using the formulations shown in Table 4. The powdered ingredients (other than the binder and lubricant) were charged to a suitable mixer and mixed to produce a uniform distribution of drug substance (Compound (I)). An aqueous binder solution (povidone) was prepared and added to the powders with further mixing until a suitable wet mass was formed. The wet mass was passed through a screen (mesh size 9 mm) and the resultant granules dried to an appropriate moisture content (less than 2% by weight). The lubricant was added to the dry granules, which were then passed through a suitable screen (mesh size 1.4mm) prior to blending. The blended granules were compressed into tablet cores using tableting equipment (using a rotary press to give tablets of the required hardness, disintegration and appearance). The compressed cores were then coated with an aqueous suspension of film coating components using a perforated drum coater (for example an O'hara coater).

Table 4 Active tablet (10mg, lactose monohydrate filler)

Ingredient	mg / tablet	% of core weight	Function
Tablet core			
Compound (I)	10.0	4.00	Drug substance
Lactose monohydrate	222.5	89.00	Filler
Croscarmellose sodium	10.0	4.00	Disintegrant
Povidone K29/32	5.0	2.00	Binder
Magnesium stearate	2.5	1.00	Lubricant
Core tablet weight	250.0		
Tablet coating		% of coating weight	
Hypromellose 606	3.75	65.22	Film-former
Polyethylene glycol 300	0.75	13.04	Plasticiser
Titanium dioxide	1.25	21.74	Opacifier
		% of core weight	
Nominal coating weight	5.75	2.30	

These tablets were tested for Compound (I) assay and impurities immediately after preparation and after periods of storage under various conditions of temperature and relative humidity (RH), as shown in Table 5.

Table 5 Stability data summary - lactose tablets

		Initial	25°C/60%RH (36 months)	40°C/75%RH (12 months)	50°C (6 months)	Light (10 days)
10mg tablets (Table 4)	Compound (I) (mg/tablet)	9.8	9.9	9.8	9.9	9.9
	Compound (I) formyl hydrazide (%)	<0.05	0.13	0.19	0.09	<0.05
	Total impurities (%)	<0.05	0.13	0.19	0.09	0.38

Example 3

Excipient compatibility study

5 Possible materials were evaluated in accordance with the experimental design matrix shown in Table 6.

Table 6 Experimental Design Matrix

Exp	Filler (A)	Disintegrant (B)	Binder (C)
1	Magnesium carbonate, heavy	Crospovidone	HPMC
2	Magnesium carbonate, heavy	Croscarmellose sodium	Povidone
3	Calcium phosphate dihydrate	Crospovidone	HPMC
4	Calcium phosphate dihydrate	Croscarmellose sodium	Povidone
5	Microcrystalline cellulose	Croscarmellose sodium	HPMC
6	Microcrystalline cellulose	Crospovidone	Povidone
7	Mannitol (direct compression)	Croscarmellose sodium	HPMC
8	Mannitol (direct compression)	Crospovidone	Povidone

51

For each experiment, the following formulation was used:

Table 7 Tablet composition used in the excipient compatibility study

Ingredient	mg / tablet	% w/w	Function
Compound (I)	10.00	6.67	Drug substance
(See Table 6)	129.50	86.33	Filler
(See Table 6)	6.00	4.00	Disintegrant
(See Table 6)	3.00	2.00	Binder
Magnesium stearate	1.50	1.00	Lubricant
Core tablet weight	150.00		

5

Tablet cores for this study were manufactured using wet granulation, compression processes using an analogous wet granulation method to that described in Example 2. These tablet cores were tested for Compound (I) assay / impurities and dissolution, immediately after preparation and after periods of storage under various conditions of temperature and relative humidity (RH), as shown in Table 8.

10

Table 8 Summary of results from the excipient compatibility study

Ex		Initial	70°C		70°C / 80%RH		Light
			7 days	14 days	7 days	14 days	
1	Dissolution (%)	100.99	98.10	94.01	91.80	90.00	98.10
	Total Impurities (%)	0.215	2.877	3.798	3.580	5.030	3.174
2	Dissolution (%)	89.58	94.57	83.00	22.82	20.36	94.57
	Total Impurities (%)	0.227	2.639	3.522	2.028	3.362	2.996
3	Dissolution (%)	54.64	54.43	52.70	70.45	50.81	54.43
	Total Impurities (%)	0.107	0.499	0.761	0.261	0.328	2.172
4	Dissolution (%)	66.38	58.41	65.45	51.88	46.54	58.41
	Total Impurities (%)	0.096	0.426	0.543	0.165	0.320	2.693
5	Dissolution (%)	96.54	94.79	98.30	94.86	96.47	94.79
	Total Impurities (%)	0.078	0.187	0.238	0.115	0.139	1.731
6	Dissolution (%)	98.79	96.21	98.77	96.29	98.05	96.21
	Total Impurities (%)	0.077	0.097	0.134	0.163	0.206	1.904

52

Ex		Initial	70°C		70°C / 80%RH		Light
			7 days	14 days	7 days	14 days	
7	Dissolution (%)	94.97	94.61	94.81	69.23	68.48	94.61
	Total Impurities (%)	0.141	0.113	0.143	0.121	0.120	1.145
8	Dissolution (%)	96.79	101.79	100.06	98.66	99.58	101.79
	Total Impurities (%)	0.078	0.078	0.099	0.168	0.201	1.246

NB: Table quotes dissolution (% release) measured at 45 mins.

Example 4

Mannitol / microcrystalline cellulose formulations

5 Placebo tablet cores containing (i) mannitol and (ii) mannitol and microcrystalline cellulose were investigated for their tensile strength and disintegration time.

Example 4i: Placebo tablet cores manufactured using mannitol as filler

Table 9 Placebo tablet formulation (mannitol filler)

Ingredient	mg / tablet	% w/w	Function
Mannitol	266.63	91.0	Filler
Croscarmellose sodium	11.72	4.0	Disintegrant
Povidone K29/32	11.72	4.0	Binder
Magnesium stearate	2.93	1.0	Lubricant
Core tablet weight	293		

10 The formulation described in Example 4i was prepared by a wet granulation and compression process, using an analogous method to that described in Example 2 except that the binder was added as a powder at the dry mix stage, and water was used as the granulating medium at the wet mix stage.

15

20

Example 4ii: Placebo tablet cores manufactured using mannitol and microcrystalline cellulose as filler

Table 10 Placebo tablet (mannitol / microcrystalline cellulose filler)

Ingredient	mg / tablet	% w/w	Function
Mannitol	120.12	45.5	Filler
Microcrystalline cellulose	120.12	45.5	Filler
Croscarmellose sodium	10.56	4.0	Disintegrant
Povidone K29/32	10.56	4.0	Binder
Magnesium stearate	2.64	1.0	Lubricant
Core tablet weight	264.00		

5 The formulation described in Example 4ii was prepared by wet granulation and compression processes analogous to those described in Example 2, except that the binder was added as a powder at the dry mix stage, and water was used as the granulating medium at the wet mix stage.

10 Tablet cores from Examples 4i and 4ii were tested for hardness and disintegration time immediately after manufacture and after 4 weeks storage under various conditions of temperature and RH, as shown in Table 11.

Table 11 Stability data summary for Placebo Tablets from Examples i (tablet described in Table 9) and Example ii (tablet described in Table 10)

	Hardness (kp)			Disintegration Time (min.)		
	Initial	25°C /	40°C /	Initial	25°C /	40°C /
		60%RH	75%RH		60%RH	75%RH
Example 4i						
(mean of 10 tablets)	7.056	8.484	17.16	1.76	2.18	6.25
Example 4ii						
(mean of 10 tablets)	8.005	7.750	6.954	0.63	0.68	0.79

Example 5

Formulation

A 10mg tablet formulation is shown in Table 12.

5

Table 12 Active tablet (10mg, mannitol / microcrystalline cellulose filler)

Ingredient	mg / tablet	% of core weight	Function
Tablet core			
Compound (I)	10.000	6.67	Drug substance
Mannitol	110.750	73.83	Filler
Microcrystalline cellulose	18.750	12.50	Filler
Croscarmellose sodium	4.500	3.00	Disintegrant
Povidone K29/32	4.500	3.00	Binder
Magnesium stearate	1.500	1.00	Lubricant
Core tablet weight	150.000		
Tablet coating			
		% of coating weight	
Hypromellose 2910	3.281	62.50	Film former
Titanium dioxide	1.563	29.77	Opacifier
Polyethylene glycol 400	0.328	6.25	Plasticiser
Iron oxide yellow	0.059	1.12	Colouring agent
Iron oxide red	0.014	0.27	Colouring agent
Iron oxide black	0.004	0.08	Colouring agent
		% of core weight	
Nominal coating weight	5.250	3.50	

The tablets may be prepared using, for example, the following wet granulation process:

10 Compound (I) (1.334 kg), mannitol (PartekTM M200, Merck, 14.76 kg), microcrystalline cellulose (AvicelTM PH101, FMC, 2.5 kg), croscarmellose sodium (Ac-Di-SolTM, FMC, 600g) and poyvinylpyrrolidinone (PlasdoneTM K29/32, ISP, 600g) are mixed together in a Vector GMX75 high shear blender. Water (4.5kg, addition rate of 1.2

kg/minute) is sprayed into the mixture and the mixture granulated for about 5 minutes. The granules are dried in an O'Hara 30/60 fluid bed dryer (inlet air temperature 70°C, air flow rate sufficient to fluidise the granule bed) to a moisture content of < 2% w/w and the dried granules milled using a Quadro Co mil 194 (screen mesh 0.062 inches (1.6 mm), 400rpm).

5 Four of the above portions are combined and 800g magnesium stearate added. The 80 kg batch is transferred to a Pharmatech BV400 blender and the mixture blended. The mixture is then compressed into tablets (150 mg compression weight, plain, round, bi-convex 7 mm diameter) using an IMA Kilian Synthesis 500 tablet press (80,000 tablets per hour, 7.5 kN compression force). The tablets are then coated using a Manesty Premier 200 coater with
10 Opadry Beige (Colorcon 03B27164, 315g/kg aqueous solution). The total coating solution applied is equivalent to 35g/kg of Opadry per mass of tablet cores.

The tablets may also be prepared using aqueous PVP as the granulation liquid instead of water in the process described above.

A 15mg tablet formulation is shown in Table 12A.

15

20

25

30

Table 12A

Ingredient	mg / tablet	% of core weight	Function
Tablet core			
Compound (I)	15.000	6.67	Drug substance
Mannitol	166.125	73.83	Filler
Microcrystalline cellulose	28.125	12.50	Filler
Croscarmellose sodium	6.750	3.00	Disintegrant
Povidone K29/32	6.750	3.00	Binder
Magnesium stearate	2.250	1.00	Lubricant
Core tablet weight	225.000		
Tablet coating			
		% of coating weight	
Hypromellose 2910	4.922	62.50	Film former
Titanium dioxide	2.345	29.77	Opacifier
Polyethylene glycol 400	0.492	6.25	Plasticiser
Iron oxide yellow	0.089	1.12	Colouring agent
Iron oxide red	0.022	0.27	Colouring agent
Iron oxide black	0.006	0.08	Colouring agent
		% of core weight	
Nominal coating weight	7.876	3.50	

The 15mg tablets may be prepared using an analogous method to that described for the
5 preparation of the 10mg tablets shown in Table 12.

A stability study was carried out on batches of beige film-coated 10mg tablets prepared as described in Table 12; and the results are summarised in Table 13.

Table 13 Stability data summary for mannitol / microcrystalline cellulose formulations

		Initial	25°C/60%RH (12 months)	40°C/75%RH (12 months)	50°C (6 months)	Light (10 days)
10mg tablets	Compound (I) (mg/tablet)	9.5	9.6	9.8	9.5	9.8
(Table 12)	Compound (I) formyl hydrazide (%)	<0.05	ND	0.10	<0.05	<0.05
	Total impurities (%)	<0.05	ND	0.10	<0.05	<0.05
	Dissolution (% release after 45 minutes)	101	94	93	97	101
	Hardness (mean of 15 tablets, kp)	15.53	14.13	16.37	N/A	N/A
	Disintegration time (min.)	7.58	6.85	8.85	N/A	N/A

Example 6

Comparison of mannitol grades

5 Mannitol is available in two grades for use as a pharmaceutical excipient in tablet manufacture: a wet granulation grade, for example Pearlitol® C supplied by Roquette Freres S.A., and a direct compression grade, such as Parteck M™ supplied by Merck Chemicals Ltd. Three batches of tablet cores, as described in Table 12, were processed using the mannitol grade and manufacturing process as indicated in Table 14.

10

15

Table 14 Batches manufactured in the comparison of mannitol grades

	Mannitol Grade	Manufacturing Process
Batch 1	Wet Granulation	Wet Granulation
Batch 2	Direct Compression	Wet Granulation
Batch 3	Direct Compression	Direct Compression

The direct compression tablets were manufactured using a direct compression process. The Compound (I) and the mannitol were sieved into a bowl and then mixed together in a planetary mixer for 10 minutes. The remaining mannitol, the microcrystalline cellulose, the croscarmellose sodium and the Povidone K29/32 were then added to the bowl and the mixture was mixed for a further 10 minutes. The magnesium stearate was then added through a sieve and the mixture was mixed for a further 5 minutes. The resultant mixture was then compressed into tablet cores, using a target compression force of 5.0KN.

The tablets prepared using wet granulation were prepared using an analogous method to that described in Example 2.

The physical characteristics of the three batches of tablet cores were determined and dissolution was measured using the procedure described previously, except that the dissolution medium was 500mL pH1.4 sodium chloride / hydrochloric acid buffer (0.1M) and the stirrer speed was 75rpm. The results are summarised in Table 15.

Table 15 Physical characteristics of the batches in the comparison of mannitol grades

	Hardness (kp)	Thickness (mm)	Dissolution (%) release after 45 minutes)	Friability (%)
Batch 1	2.96	3.77	N/A	0.30
Batch 2	5.40	3.95	89.7	0.03
Batch 3	8.89	3.92	87.3	0.03

Example 7

Mannitol / microcrystalline cellulose formulations containing Compound (I)

Two experimental batches were manufactured comprising Compound (I) and magnesium stearate in the same proportions as in the final formulation (Table 12), with an increased binder and disintegrant content (from 3% to 5%), without microcrystalline cellulose

59

(Table 16) and with microcrystalline cellulose content increased from 12.5% to 25% (Table 17). The resulting tablet cores were tested for hardness immediately after manufacture and after storage for 16 months at 25°C / 65% RH (Table 18).

5 Table 16 Formulation of Compound (I) with Mannitol filler

Ingredient	mg / tablet	% w/w	Function
Tablet core			
Compound (I)	10.000	6.67	Drug substance
Mannitol	123.5	82.33	Filler
Croscarmellose sodium	7.500	5.00	Disintegrant
Povidone K29/32	7.500	5.00	Binder
Magnesium stearate	1.500	1.00	Lubricant
Core tablet weight	150.000		

Table 17 Formulation of Compound (I) with mixed mannitol / microcrystalline cellulose filler

Ingredient	mg / tablet	% w/w	Function
Tablet core			
Compound (I)	10.000	6.67	Drug substance
Mannitol	86.000	57.33	Filler
Microcrystalline cellulose	37.500	25.00	Filler
Croscarmellose sodium	7.500	5.00	Disintegrant
Povidone K29/32	7.500	5.00	Binder
Magnesium stearate	1.500	1.00	Lubricant
Core tablet weight	150.000		



Table 18 Hardness data (KP)

	Time of Manufacture	65 weeks storage (room temperature)
Mannitol formulation (Table 16)	11.6	7.43
Mannitol / microcrystalline cellulose formulation (Table 17)	9.8	7.52

61

Claims

1. A pharmaceutical composition which comprises *N*-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide with mannitol and/or
5 microcrystalline cellulose.
2. The pharmaceutical composition as claimed in claim 1 which comprises *N*-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide with mannitol and no microcrystalline cellulose.
10
3. The pharmaceutical composition as claimed in claim 1 which comprises *N*-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide with microcrystalline cellulose and no mannitol.
- 15 4. The pharmaceutical composition as claimed in claim 1 which comprises *N*-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide with mannitol and microcrystalline cellulose.
5. The pharmaceutical composition as claimed in claim 4 wherein the mannitol is present
20 in an amount of 65 to 75 % by weight and the microcrystalline cellulose is present in an amount of 10 to 15 % by weight.
6. The pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 5 additionally comprising one or more binders.
- 25 7. The pharmaceutical composition as claimed in claim 6 wherein the binder is Povidone.
8. The pharmaceutical composition as claims in claim 6 or claim 7 wherein the binder is present in an amount of 1 to 5 % by weight.
30
9. The pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 8 additionally comprising one or more disintegrants.



10. The pharmaceutical composition as claimed in claim 9 wherein the disintegrant is croscarmellose sodium.
11. The pharmaceutical composition according to claim 9 or claim 10 wherein the
5 disintegrant is present in an amount of 1 to 5 % by weight.
12. The pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 11 additionally comprising one or more lubricants.
- 10 13. The pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 12 wherein the *N*-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide is present in an amount of 2 to 20% by weight.
14. The pharmaceutical composition according to claim 1 comprising:
- 15 • *N*-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide in an amount of 4.5 to 8.5 % by weight;
- mannitol in an amount of 71 to 76 % by weight;
- microcrystalline cellulose in an amount of 10.5 to 14.5 % by weight;
- croscarmellose sodium in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight;
- 20 • povidone in an amount of 2.5 to 3.5 % by weight; and
- magnesium stearate in an amount of 0.75 to 2.0 % by weight.
15. The pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 14 additionally comprising with a coating comprising an iron oxide pigment.
- 25 16. The pharmaceutical composition as claimed in claim 15 wherein the coating is present in an amount of 3 to 6 % by weight of the composition to which the coating is applied.
17. The pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 16 wherein the
30 composition is a tablet.
18. The pharmaceutical composition as claimed in claim 17 wherein the tablet is an immediate release tablet.



19. The pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 18 for use as a medicament.

5 20. A pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 18, for use in the treatment of cancer in a warm blooded animal such as man.

21. The use of a pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 18, for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer in a warm blooded animal such
10 as man.

22. A method of treating cancer which comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1 to 18, to a warm blooded animal such as man.

15

23. The use according to claim 20 or 21 or the method according to claim 22, wherein the cancer is selected from prostate cancer, non-small cell lung cancer, ovarian cancer, bladder cancer and gastric cancer.

20 24. The use according to claim 20 or 21 or the method according to claim 22, wherein the cancer is prostate cancer.

25

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
16 de Abril de 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) Número de Publicación
Internacional

WO 2009/047565 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61L 9/20 (2006.01)

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

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2008/050928

(22) Fecha de presentación internacional:
9 de Octubre de 2008 (09.10.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/979,736 12 de Octubre de 2007 (12.10.2007) US
61/089,118 15 de Agosto de 2008 (15.08.2008) US

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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) Solicitante (sólo para MG): AstraZeneca UK Limited
[GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K
1LN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (sólo para US): BLYTH, John,
David; [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield
Cheshire SK10 2NA (GB). DAY, Andrew, John; [GB/GB];
AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10
2NA (GB). LENNON, Kieran, James; [GB/GB];
AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10
2NA (GB).

Publicada:

- sin informe de búsqueda internacional, será publicada
nuevamente cuando se reciba dicho informe

WO 2009/047565 A2

(54) Title: COMPOSITION 064

(54) Título: COMPOSICIÓN 064

(57) Abstract: A pharmaceutical composition which comprises N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamid withmannitol and/or microcrystalline cellulose is described.

(57) Resumen: Se describe una composición farmacéutica que contiene N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida con manitol y/o celulosa microcristalina.

COMPOSICIÓN 064

La presente solicitud se refiere a una nueva composición farmacéutica de *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida (de aquí en adelante "Compuesto (I)"). Más específicamente la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, y a la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer y a métodos para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano, usando esta composición.

El compuesto (I) es un antagonista de la endotelina. Las endotelinas son una familia de péptidos endógenos de 21 aminoácidos que comprende tres isoformas, endotelina-1 (ET-1), endotelina-2 y endotelina-3. Las endotelinas se forman por escisión del enlace Trp²¹-Val²² de sus correspondientes proendotelinas mediante una enzima convertidora de endotelina. Las endotelinas se encuentran entre los vasoconstrictores más potentes conocidos y tienen una acción de larga duración característica. Presentan una amplia gama de otras actividades incluidas proliferación celular y mitogénesis, extravasación y quimiotaxia, y también interactúan con una serie de otros agentes vasoactivos.

Las endotelinas se liberan desde una gran variedad de tejidos y fuentes celulares incluidas endotelio vascular, músculo liso vascular, riñón, hígado, útero, vías respiratorias, intestino y leucocitos. La liberación puede ser estimulada por hipoxia, cizallamiento, lesión física y una amplia gama de hormonas y citocinas. Se encontraron niveles elevados de endotelina en una serie de enfermedades del hombre inclusive en cánceres.

Recientemente, se ha identificado que los antagonistas del receptor A de endotelina pueden ser valiosos en el tratamiento del cáncer (Cancer Research, 56, 663-668, 15 de febrero de 1996 y Nature Medicine, Volumen 1, Número 9, septiembre de 1999, 944-949).

El cáncer afecta a unos 10 millones de personas en todo el mundo. Esta cifra incluye la incidencia, la prevalencia y la mortalidad. Más de 4,4 millones de casos de cáncer se informan desde Asia, incluidos 2,5 millones de casos de Asia del este que tiene la tasa de incidencia más alta de todo el mundo. Por comparación, Europa tiene 2, 8 millones de casos, América del Norte 1, 4 millones de casos y África 627.000 casos.

En el Reino Unido y los Estados Unidos, por ejemplo, más de una de cada tres personas contraerá cáncer en algún momento de su vida. La mortalidad por cáncer en los Estados Unidos se estima que es aproximadamente 600.000 al año, aproximadamente una de cada cuatro muertes, en segundo lugar, sólo tras la enfermedad cardíaca, en porcentaje de

16
todas las muertes, y en segundo lugar tras los accidentes como causa de muerte en niños entre uno y catorce años de edad. La incidencia de cáncer estimada en los Estados Unidos es en la actualidad de 1.380.000 nuevos casos anualmente, sin incluir aproximadamente 900.000 casos de cáncer de piel no melánico (basal y espinocelular).

5 El cáncer es también una causa principal de morbilidad en el Reino Unido con casi 260.000 nuevos casos (sin incluir el cáncer de piel no melánico) registrados en 1997. El cáncer es una enfermedad que afecta principalmente a ancianos; un 65% de los casos ocurren en personas de más de 65 años. Dado que la esperanza de vida promedio en el Reino Unido casi se ha duplicado desde mediados del siglo diecinueve, la población en riesgo de contraer
10 cáncer ha aumentado. La mortalidad debida a otras causas de muerte, como enfermedad cardíaca, ha disminuido en los últimos años en tanto que las muertes por cáncer han permanecido relativamente estables. El resultado es que se diagnosticará cáncer a 1 de cada 3 personas durante su vida y que 1 de cada 4 personas morirá de cáncer. En las personas menores de 75 años, las muertes por cáncer sobrepasan las muertes por enfermedades del
15 aparato circulatorio, incluidas cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular. En el año 2000, hubo 151.200 muertes por cáncer. Más de un quinto (22 por ciento) de estos cánceres fueron cáncer de pulmón, y un cuarto (26 por ciento) de intestino grueso, mama y próstata.

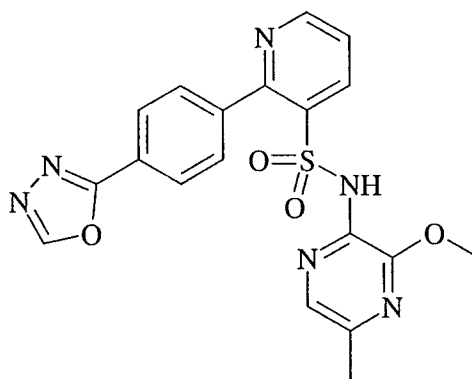
En todo el mundo, las tasas de incidencia y mortalidad de ciertos tipos de cáncer (de estómago, mama, próstata, piel y demás) tienen amplias diferencias geográficas que se
20 atribuyen a influencias raciales, culturales y especialmente del medio ambiente. Existen más de 200 tipos diferentes de cáncer pero los cuatro tipos principales, de pulmón, de mama, de próstata y colorrectal, representan más de la mitad de todos los casos diagnosticados en el Reino Unido y los Estados Unidos. El cáncer de próstata es el cuarto tumor maligno más común entre los hombres en todo el mundo, con unos 400.000 nuevos casos diagnosticados
25 anualmente, que representan 3,9% de todos los casos nuevos de cáncer.

Las opciones actuales para tratar el cáncer incluyen la resección quirúrgica, la radioterapia externa y/o la quimioterapia sistémica. Éstas son parcialmente exitosas en algunos tipos de cáncer, pero no tienen éxito en otros. Existe una clara necesidad de nuevos tratamientos terapéuticos.

30 El compuesto (I) se ejemplifica y describe en WO96/40681 como ejemplo 36. WO96/40681 reivindica los receptores de endotelina descritos allí para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El uso del compuesto (I) en el tratamiento de cánceres y dolor se describe en WO04/018044.

69

El compuesto (I) tiene la estructura siguiente:



Compuesto (I)

y se conoce también como zibotentan.

- 5 En WO04/018044 se describe un ensayo de unión a un receptor de endotelina humano. La pCI_{50} (logaritmo negativo de la concentración de compuesto necesaria para desplazar 50% del ligando) para el compuesto (I) en el receptor ET_A fue de 8,27 [8,23 – 8,32] ($n = 4$). El compuesto (I) es por lo tanto un excelente antagonista de la endotelina.

- WO96/40681 divulga en términos generales, determinadas composiciones
10 farmacéuticas que se pueden usar para formular compuestos de la invención descritos allí (por ejemplo consulte el ejemplo 71).

WO04/018044 describe una formulación de lactosa del compuesto (I):

- Compuesto (I);
Lactosa monohidrato (relleno);
15 Croscarmelosa sódica (desintegrante);
Povidona (aglutinante);
Estearato de magnesio (lubricante);
Hipromelosa (componente del recubrimiento de película);
Polietilenglicol 300 (componente del recubrimiento de película); y
20 Dióxido de titanio (componente del recubrimiento de película).

Esta formulación en comprimidos, a base de lactosa monohidrato como relleno y con una película de recubrimiento blanca, se desarrolló para usar en estudios clínicos de fase I y II, pero demostró no ser adecuada para usar en el desarrollo de la última etapa debido a que:

- los comprimidos estuvieron predispuestos a decapado y a daño en los bordes;
- 25 • el principio activo estuvo sujeto a degradación hidrolítica;
- el principio activo estuvo sujeto a degradación al exponerse a la luz; y

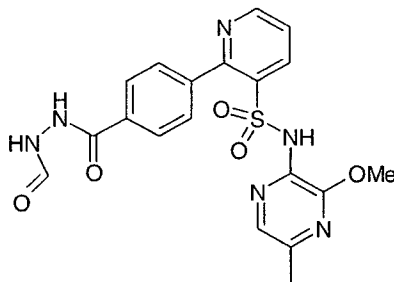
- se deben aplicar controles estrictos a la lactosa monohidrato para reducir al mínimo los riesgos de transmisión de EET (Encefalopatía Espongiforme Transmisible, TSE por sus siglas en inglés), según se describe en EMEA/410/01 Rev. 2 Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products, (Adoptado por CPMP/CVMP en octubre de 2003).

El término "decapado" significa la separación parcial o completa de un disco en forma de platillo de la superficie superior o inferior de un comprimido durante la compresión del material para formar el comprimido o durante los procesos subsiguientes y/o la manipulación.

- 10 El decapado se describe en Carstensen, J. T., Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena, Academic press, Nueva York (1980) y en Sheth et al., Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Vol. 1. Ed Liebermann and Lachmann, Pub. Marcel Dekker, Nueva York (1980).

La expresión "daño en los bordes" significa pérdida de material de las regiones en donde se cruzan las superficies del comprimido, durante la compresión del material para formar un comprimido o durante los procesos subsiguientes y/o la manipulación.

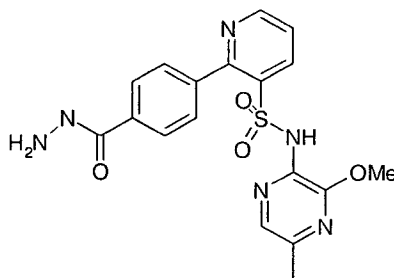
El compuesto (I) está sujeto a degradación hidrolítica a pH bajo y alto, siendo el principal producto de degradación la formil hidrazida del compuesto (I):



20

Formil hidrazida del compuesto (I)

Con el tiempo, la formil hidrazida del compuesto (I) se degrada aún más para formar la hidrazida del compuesto (I):

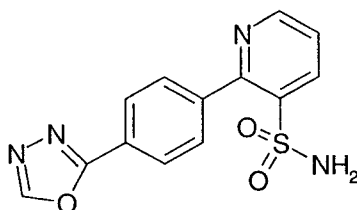


d

Hidrazida del compuesto (I)

La formil hidrazida del compuesto (I) y la hidrazida del compuesto (I) también se forman en condiciones hidrolíticas luego de la exposición a la luz. En el estado sólido, el principal producto de degradación luego de la exposición a la luz es la des pirazina del

5 compuesto (I):



Des pirazina del compuesto (I)

En un aspecto se estipula la formil hidrazida del compuesto (I).

En un aspecto se estipula la hidrazida del compuesto (I).

10 En un aspecto se estipula la des pirazina del compuesto (I).

Además de lo anterior, los comprimidos necesitan tener suficiente dureza o suficiente fuerza mecánica, lo que evitará que un producto compactado se dañe durante el procesamiento posterior o el transporte. Esto está relacionado con el tamaño del comprimido y cuando se mide en kiloponds (kp) es típicamente < 15 kp. Adecuadamente, un comprimido

15 de liberación inmediata tiene una dureza en el rango de 5 a 20 kp, por ejemplo de aproximadamente 10 kp.

La friabilidad es el fenómeno mediante el cual se daña la superficie de los comprimidos y/o presentan muestras de agrietamiento o ruptura cuando se los somete a agitación mecánica (por ejemplo, durante el procesamiento, la manipulación o el transporte).

20 La desintegración es el proceso mediante el cual se rompe un comprimido en sus partículas constituyentes cuando entra en contacto con un líquido. La desintegración es una propiedad aconsejable para un comprimido de liberación inmediata porque da lugar a un aumento de la superficie y en consecuencia puede aumentar la velocidad de disolución. La desintegración in vivo, se debe producir tan pronto como sea posible luego de la

25 administración al tubo digestivo, por ejemplo en los 15 minutos siguientes. Para los comprimidos de liberación inmediata un tiempo de desintegración adecuado según el método de desintegración de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) está en el rango, por ejemplo, de aproximadamente 3 a 15 minutos y típicamente de 5 a 8 minutos. En general, los comprimidos de liberación inmediata en el entorno in vivo, no están diseñados para presentar

30 una desintegración significativa en la cavidad oral. Más bien la desintegración se produce en

el tubo digestivo alto, predominantemente en el estómago. Una formulación en comprimidos de liberación inmediata puede incluir un desintegrante para promover la desintegración del comprimido.

La liberación inmediata permite que el fármaco se disuelva en el contenido gastrointestinal, sin intención de retardar ni prolongar la disolución o absorción del fármaco (Norma ICH Q6A: "Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances" publicada en el Registro Federal, el 29 de diciembre de 2000, Volumen 65, Número 251, Notices, páginas 83 041-83 063).

La disolución es el proceso mediante el cual el principio activo es liberado de un comprimido luego de su exposición a un líquido, de modo que el fármaco se disuelva en el líquido. A los efectos del análisis, el líquido se elige habitualmente de modo de simular las condiciones dentro del tubo digestivo y es muy comúnmente un medio acuoso a pH bajo o neutro. Para un comprimido de liberación inmediata la disolución debe ser rápida, por ejemplo, prácticamente se debe completar dentro de un período de 45 minutos luego de la exposición a líquidos en las condiciones de prueba corrientes. Por ejemplo, la disolución medida de acuerdo con el procedimiento general de la USP usando el aparato 2 con 900 mL de solución amortiguadora de fosfato 0,1 M a pH 7,8 como medio de disolución y una velocidad de agitación de 50 rpm. El criterio de aceptación de la disolución de la USP para la cantidad de principio activo disuelto de un comprimido de liberación inmediata, es típicamente de 75 a 80% en peso del principio activo del comprimido. La dureza de los comprimidos, el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución pueden estar interrelacionados en cuanto que un aumento de la dureza puede producir un aumento del tiempo de desintegración y en consecuencia una disminución de la velocidad de disolución. El perfil deseado para un comprimido de liberación inmediata es aquel con la suficiente dureza para evitar problemas de friabilidad pero que se desintegra y disuelve rápidamente dentro del tubo digestivo. Una evaluación de la aptitud puede comenzar con la determinación de la dureza de los comprimidos seguida, cuando corresponda, de pruebas más complejas incluidas la prueba de desintegración y/o la prueba de disolución.

En un intento por solucionar los problemas con la formulación de lactosa descrita antes que contiene el compuesto (I), se investigaron rellenos alternativos para una composición que contenga compuesto (I). Los resultados aceptables dieron un total de impurezas máximo < 1,5% y una disolución mínima de 80%, para la disolución (según se describe en la sección experimental siguiente) en el lapso de 45 minutos.

71

Los núcleos de los comprimidos preparados de modo de contener compuesto (I) con fosfato de calcio dihidrato (según se define en la Farmacopea Europea (PhEur)) (CalipharTM D) como relleno, fueron particularmente malos con respecto al comportamiento de disolución. De manera semejante, el uso de carbonato de magnesio pesado (según se define en la PhEur) como relleno, produjo núcleos de comprimidos que se comportaron bastante mal con respecto a los niveles de impurezas.

La celulosa microcristalina es higroscópica (consulte por ejemplo: 'Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients' Callahan, J. C., Cleary, G. W., Elefant, M., et al, *Drug Dev Ind Pharm* 1982; **8**: 355-369) y se esperaba la captación de humedad al almacenar los comprimidos cuando se la usó como relleno (produciendo degradación hidrolítica del compuesto (I)). No obstante, encontramos, con sorpresa, que algunas composiciones en comprimido que contenían celulosa microcristalina como uno de los excipientes, no dieron como resultado ninguna degradación hidrolítica excesiva del compuesto (I). Los núcleos de los comprimidos que contenían compuesto (I) con celulosa microcristalina como relleno junto con algunos otros excipientes, no presentaron decaído ni daño en los bordes significativos, dieron resultados aceptables con respecto al comportamiento de disolución y no presentaron degradación química significativa cuando se los protegió de la luz. Se observó algo de degradación luego de la exposición a la luz, pero los comprimidos de este estudio no estaban recubiertos con película.

Los núcleos de los comprimidos preparados de modo de contener compuesto (I) con manitol como relleno, dieron resultados aceptables en los experimentos de dureza, aunque núcleos de comprimidos de placebo (sin compuesto (I)) preparados previamente con una formulación a base de manitol, habían demostrado que esos núcleos de comprimidos estaban sujetos al endurecimiento durante el almacenamiento que provocaba un aumento en los tiempos de desintegración. Estos núcleos de comprimidos a base de manitol también fueron aceptables con respecto al comportamiento de disolución; y aunque cuando se almacenaron en condiciones de temperatura y humedad elevadas se observó para una de las formulaciones un deterioro en el comportamiento de disolución, se pensó sin embargo que este efecto era atribuible al desintegrante y/o aglutinante presentes en la formulación y no se consideró significativo con respecto al criterio usado para evaluar el comportamiento de disolución.

Los núcleos de los comprimidos con y sin compuesto (I) tanto con manitol como con celulosa microcristalina como rellenos, fueron aceptables con respecto tanto a la dureza con el paso del tiempo como a la estabilidad física. Los núcleos de los comprimidos que contenían

compuesto (I) tanto con manitol como con celulosa microcristalina como rellenos, tampoco presentaron una degradación hidrolítica indebida a pesar de la naturaleza higroscópica de la celulosa microcristalina y fueron aceptables con respecto a la disolución.

Las formulaciones de compuesto (I) que contienen manitol y/o celulosa

5 microcristalina tienen una o más propiedades ventajosas seleccionadas entre:

- la formulación usa excipientes que no están sujetos a controles estrictos para minimizar la posibilidad de transmisión de EET;
- cuando la formulación está en forma de comprimidos la formulación es físicamente estable en cuanto a que presenta una o más de las propiedades siguientes:

- 10
- no está sujeta a decapado/daño en los bordes significativos;
 - muestra una tendencia reducida a endurecerse durante el almacenamiento;
 - no absorbe cantidades significativas de agua durante el almacenamiento; y
- la formulación es químicamente estable en cuanto a que los niveles de degradación hidrolítica del compuesto (I) son bajos.

15 Por consiguiente en un aspecto de la presente invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina.

Cuando aquí se hace referencia a "manitol y/o celulosa microcristalina", en un aspecto de la invención esto significa con manitol sin celulosa microcristalina. En otro aspecto de esta invención esto significa con celulosa microcristalina y sin manitol. En otro aspecto de esta

20 invención esto significa con ambos, celulosa microcristalina y manitol.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I), manitol y celulosa microcristalina, donde la relación en peso manitol:celulosa microcristalina es entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:2. Por ejemplo, la relación en peso entre manitol y celulosa microcristalina es entre

25 aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:1. En otra realización la relación en peso entre manitol y celulosa microcristalina es entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 2:1. Aún en otra realización la relación en peso entre manitol y celulosa microcristalina es entre aproximadamente 7:1 y aproximadamente 5:1. Por ejemplo, la relación en peso entre manitol y celulosa microcristalina es aproximadamente 6:1.

30 Celulosa microcristalina se refiere a "Celulosa, microcristalina" según se describe en la Farmacopea Europea (PhEur). La composición de acuerdo con la invención puede usar cualquier celulosa microcristalina adecuada para usar en composiciones farmacéuticas como los comprimidos. En una realización la calidad de la celulosa microcristalina se puede definir

- por superficie específica, por ejemplo, 1,21 - 1,30 m²/g para los comprimidos de placebo y 1,06 - 1,12 m²/g para los comprimidos que contienen compuesto (I). En otra realización la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula promedio en el rango de aproximadamente 40 a aproximadamente 120 µm, por ejemplo de aproximadamente 50 a
- 5 aproximadamente 100 µm. En una realización particular la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 50 µm. En otra realización particular la celulosa microcristalina tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 100 µm. Adecuadamente, la densidad aparente de la celulosa microcristalina es (antes de su incorporación en la composición) de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,38 g/cm³.
- 10 Por ejemplo, en una realización la densidad aparente es entre aproximadamente 0,26 y aproximadamente 0,31 g/cm³. En otra realización la densidad aparente es entre 0,28 y aproximadamente 0,33 g/cm³. En una realización la celulosa microcristalina está prácticamente exenta de humedad previo a su incorporación en la composición de acuerdo con la invención (por ejemplo contiene menos de 3, 2 ó 1% en peso de agua). En otra
- 15 realización la celulosa microcristalina contiene entre aproximadamente 3 y 6% en peso de agua antes de su incorporación en la composición, por ejemplo aproximadamente 5%. Celulosa microcristalina como se usa aquí también se refiere a la celulosa microcristalina que se vende con el nombre comercial Avicel® (ex FMC corp.). En una realización la celulosa microcristalina es Avicel® PH-101. En otra realización la celulosa microcristalina es
- 20 Avicel® PH-102.

También se investigaron desintegrantes alternativos. Se encontró que el uso de croscarmelosa sódica (descrita en la PhEur) como desintegrante, producía menores niveles de impurezas en comparación con la crospovidona.

- En un aspecto la composición farmacéutica contiene además uno o más
- 25 desintegrantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además un desintegrante. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además croscarmelosa sódica. Se puede usar cualquier calidad de croscarmelosa sódica para formulaciones farmacéuticas, por ejemplo Ac-Di-Sol® (FMC Corp.).

- En un aspecto la composición farmacéutica contiene además uno o más aglutinantes.
- 30 Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes cerosos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copovidona, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP o povidona) y



alginato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además un aglutinante seleccionado entre lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes cerosos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, 5 copolividona, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP o povidona) y alginato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además povidona.

El lector con experiencia comprenderá que un componente del comprimido puede tener más de una función. Por ejemplo en algunas realizaciones la celulosa microcristalina podría actuar como un aglutinante y/o un desintegrante así como un relleno.

10 Particularmente, cuando se hace referencia a "povidona" se hace referencia a un homopolímero sintético soluble en agua que consiste en N-vinil pirrolidona (también conocida como polímeros de 1-vinil-2-pirrolidinona; polivinilpirrolidona; polividona; o PVP). Se dispone de varias calidades de povidona de pesos moleculares variables. La calidad de la povidona se indica a menudo mediante un valor K, que se calcula a partir de mediciones de la 15 viscosidad de soluciones diluidas y se usa para indicar el grado de polimerización o tamaño molecular). Un valor K bajo indica un peso molecular bajo y un valor K alto un peso molecular alto. Por ejemplo, la povidona K-12 tiene un peso molecular promedio aproximado de 4000, K-17 de aproximadamente 10 000, K-26 de aproximadamente 34 000, K30 de aproximadamente 49 000 y K-29/32 de aproximadamente 58 000. En una realización de la 20 invención la povidona es K30. En otra realización la povidona es povidona K29/32 (por ejemplo Plasdone™K29/32). En otra realización la povidona es Kollidon™K30.

En un aspecto la composición farmacéutica contiene además uno o más lubricantes. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera carnauba, aceites vegetales hidrogenados, 25 aceite mineral, polietilenglicoles y estearilfumarato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además un lubricante seleccionado entre estearato de magnesio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de calcio, talco, cera carnauba, aceites vegetales hidrogenados, aceite mineral, polietilenglicoles y estearilfumarato de sodio. En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene además estearato de magnesio.

30 En un aspecto, la composición farmacéutica contiene entre 2 y 40% en peso de compuesto (I). Por ejemplo contiene entre 2 y 25% en peso de compuesto (I). En una realización, la composición contiene entre 2 y 20% en peso de compuesto (I). En particular contiene entre 4,5 y 8,5% en peso de compuesto (I). Adecuadamente la composición de

acuerdo con la invención, como una cápsula o un comprimido, contiene 10 mg de compuesto (I). En otro aspecto la composición, como una cápsula o un comprimido, contiene 15 mg de compuesto (I).

En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene entre 50 y 95% en peso de relleno. En otro aspecto, la composición contiene entre 82 y 85% en peso de relleno. En particular, contiene entre 84 y 88% en peso de relleno.

En un aspecto, el relleno es manitol. En otro aspecto, el relleno es celulosa microcristalina. En otro aspecto, el relleno es manitol y celulosa microcristalina. En una realización la composición contiene entre aproximadamente 65 y 75% en peso de manitol, por ejemplo entre aproximadamente 71 y 74% en peso. En otra realización la composición contiene entre aproximadamente 10 y 15% en peso de celulosa microcristalina, por ejemplo entre aproximadamente 12 y 13% en peso. En particular, la composición contiene entre 12,5 y 16,5% en peso de celulosa microcristalina. En otra realización la composición contiene entre aproximadamente 65 y 75% en peso de manitol y entre aproximadamente 10 y 15% en peso de celulosa microcristalina.

En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene entre 1 y 5% en peso de desintegrante. En particular, contiene entre 2,5 y 3,5% en peso de desintegrante.

En otro aspecto, la composición farmacéutica contiene entre 1 y 5% en peso de aglutinante. En particular, contiene entre 2,5 y 3,5% en peso de aglutinante.

Típicamente, estarán presentes uno o más lubricantes en una cantidad entre 0,5 y 2,5% en peso, particularmente entre 0,75 y 2% en peso y especialmente entre 0,75 y 1,25% en peso.

En un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- compuesto (I) en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso); y
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- compuesto (I) en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso);
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso;
- uno o más aglutinantes en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso; y
- uno o más lubricantes en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).



En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- compuesto (I) en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso);
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
- 5 • croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso;
- uno o más aglutinantes en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso; y
- estearato de magnesio en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- 10 • compuesto (I) en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso);
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso;
- povidona (por ejemplo KollidonTM K-30 o PlasdaneTM K29/32) en una cantidad de 2,5 a
- 15 3,5% en peso; y
- uno o más lubricantes en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene:

- compuesto (I) en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- 20 • manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso (por ejemplo de 71,5 a 75,5% en peso);
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso;
- povidona (por ejemplo KollidonTM K-30 o PlasdaneTM K29/32) en una cantidad de 2,5 a 3,5% en peso; y
- 25 • estearato de magnesio en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,75 a 1,25% en peso).

Como se puede observar, cuando en la presente las composiciones se describen en términos de % en peso de componentes de la composición, la suma de los % en peso de todos los componentes de la composición es 100%.

- 30 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica, como la descrita aquí, preparada por compresión directa o granulación húmeda. Los comprimidos

descritos aquí se pueden preparar por granulación, en particular granulación húmeda, o por compresión directa.

En los métodos de compresión directa, la sustancia farmacéutica, un relleno compresible y otros ingredientes, si fuera necesario, se mezclan hasta formar una composición homogénea y luego se comprimen en una prensa de comprimidos para producir comprimidos. Todos los materiales utilizados en un proceso de compresión directa deben ser cuidadosamente seleccionados con respecto a la distribución del tamaño de partícula, la densidad y la forma física para evitar la segregación durante el mezclado y para asegurar propiedades de flujo y compresión adecuadas.

10 Dichas propiedades también se pueden conferir por granulación, que es un proceso mediante el cual se hacen adherir partículas primarias (polvos) para formar entidades multiparticulares más grandes denominadas gránulos. La granulación comienza normalmente después del mezclado inicial de los ingredientes en polvo de modo de lograr una distribución bastante uniforme de los ingredientes a través de la mezcla. Los métodos de granulación se
15 pueden dividir en dos tipos, métodos de granulación húmeda que utilizan un líquido para formar los gránulos y métodos de granulación seca que no lo utilizan.

La granulación húmeda implica la mezcla de los componentes que se van a granular como una mezcla seca (por ejemplo compuesto (I), diluyente(s), desintegrante(s) y opcionalmente un aglutinante). Después esta mezcla seca se amasa usando un líquido de
20 granulación para formar los gránulos. Se agrega suficiente líquido de granulación a la mezcla seca para formar gránulos durante el proceso de granulación, por ejemplo se agrega de 10 a 50% en peso, adecuadamente de 15 a 25% en peso, de líquido de granulación a la mezcla seca durante la granulación. El líquido de granulación puede contener un solvente, que se puede eliminar por secado, y que no es tóxico. Sin embargo, adecuadamente, el líquido de
25 granulación es agua. El líquido de granulación se puede usar solo o con un agente de aglutinación (aglutinante) para asegurar la adhesión de las partículas en el estado seco. Los agentes de aglutinación se pueden agregar al sistema como una solución aglutinante (como parte de un líquido de granulación) o como un material seco mezclado con las partículas de polvo primarias (como parte de una mezcla seca). Adecuadamente, el líquido de granulación
30 se agrega a la mezcla de polvo seca de manera de proporcionar un contenido de líquido sustancialmente uniforme en la mezcla, por ejemplo mediante pulverización del líquido sobre el polvo durante la granulación. Los granuladores húmedos son bien conocidos y se puede usar cualquier granulador adecuado para formar los gránulos húmedos. Existen tres tipos

principales de granuladores húmedos, los granuladores de cizallamiento (como las mezcladoras planetarias), los granuladores mezcladores de alto cizallamiento (como Vector, Fielder o Diosna) y los granuladores de lecho fluido (como Aeromatic o Glatt).

Después de la granulación húmeda la masa húmeda resultante se puede pasar a través de un tamiz grueso (por ejemplo malla de 9 mm) para eliminar todo los grumos grandes que se puedan haber formado durante la granulación. Los gránulos se secan hasta un contenido de humedad adecuado, típicamente menos de 2% en peso de agua, usando un método de secado adecuado, como secado en lecho fluido. Los gránulos resultantes se muelen después opcionalmente para obtener una distribución de tamaño de partícula más homogénea.

En los métodos de granulación seca, las partículas de polvo primarias se agregan bajo presión (o compactación). Existen dos procesos principales: se produce un comprimido grande (también conocido como pepita) con una prensa para comprimidos extras fuertes o las partículas de polvo se comprimen entre dos rodillos para producir una lámina o "cinta" de material (proceso conocido como compactación con rodillos). En ambos casos, el material compactado se muele usando una técnica de molido adecuada para producir material granular. Luego los gránulos se pueden comprimir en una prensa para comprimidos estándar para producir comprimidos.

Después de la granulación, los gránulos se pueden usar en una composición en cápsulas o comprimir para formar un comprimido. Adecuadamente, para formar un comprimido, los gránulos se pueden mezclar con un lubricante y después comprimir en forma de comprimidos. Después se puede aplicar un recubrimiento adecuado a los comprimidos según se describe aquí.

En un aspecto se estipula una composición farmacéutica, como la divulgada aquí, preparada por un proceso de compresión directa, que es adecuada para administración oral.

En otro aspecto se estipula una composición farmacéutica, como la divulgada aquí, preparada por un proceso de granulación húmeda, que es adecuada para administración oral.

En otro aspecto se estipula una composición farmacéutica, como la divulgada aquí, preparada por un proceso de granulación seca, que es adecuada para administración oral.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina.

En este aspecto del proceso de granulación húmeda de la invención, los inventores encontraron que cuando se usaba manitol de calidad para granulación húmeda, se producían

comprimidos blandos y friables. Sin embargo, cuando se usaba manitol de calidad para compresión directa en el proceso de granulación húmeda descrito aquí, se evitaba este problema.

En otra característica de la presente invención, los inventores encontraron que eran
5 capaces de fabricar satisfactoriamente lotes de la composición preferida, usando manitol de calidad para compresión directa, mediante ambos procesos, de granulación húmeda y de compresión directa.

"El manitol de calidad para compresión directa", por ejemplo ParteckTM M calidades del manitol provistas por Merck Chemicals Ltd., se puede producir mediante un proceso de
10 deshidratación por aspersión que provoca la cristalización del manitol en microestructuras similares a agujas al mismo tiempo que se agrupa para formar una macroestructura granular. Adecuadamente, el tamaño de partícula promedio del manitol de calidad para compresión directa es entre aproximadamente 150 y 350 μm , por ejemplo entre 200 y 300 μm . Adecuadamente el manitol de calidad para compresión directa tiene una densidad aparente de
15 aproximadamente 0,45 a 0,50 g/ml. Los ejemplos de manitol de calidad para compresión directa preparado mediante deshidratación por aspersión incluyen ParteckTMM200, ParteckTMM300, PearlitolTM SD200 o MannogemTMEZ. En una realización de la invención el manitol es ParteckTM M200.

"El manitol de calidad para granulación húmeda" tiene generalmente una forma de
20 partícula más granular que el manitol de calidad para compresión directa. Adecuadamente, el manitol de calidad para granulación húmeda tiene un tamaño de partícula promedio en el rango de aproximadamente 200 a 300 μm . Por ejemplo PearlitolTM 160 C provisto por Roquette Freres S.A., comprende cristales cúbicos que tienen un diámetro medio de 160 micras.

25 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina en la que se usa manitol de calidad para compresión directa en el proceso de granulación húmeda.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica preparada
30 mediante un proceso de granulación húmeda que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina en la que se usa manitol de calidad para compresión directa en el proceso de granulación húmeda.

Cuando la composición que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina se prepara por granulación húmeda, se usa particularmente manitol de calidad para compresión directa.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede
5 obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, un aglutinante y un lubricante.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, un aglutinante y estearato de magnesio.

10 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona y un lubricante.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene compuesto (I), manitol,
15 celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona y estearato de magnesio.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que contiene granulación húmeda del compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y un aglutinante.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica en
20 comprimidos que se puede obtener mediante un proceso de granulación húmeda, que comprende:

(i) granulación húmeda del compuesto (I), manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y un aglutinante;

(ii) mezcla de los gránulos resultantes con un lubricante; y

25 (iii) compresión de la mezcla del paso (ii) en forma de comprimidos.

En estas realizaciones se puede usar cualquier manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, aglutinante y lubricante descritos aquí. En una realización particular el manitol es manitol de calidad para compresión directa como Parteck M200.

En un aspecto la composición farmacéutica está en una forma farmacéutica sólida,
30 como un comprimido o una cápsula. En otro aspecto la composición farmacéutica está en forma de comprimido. Aún en otra característica de la invención la composición está en forma de un comprimido diseñado para liberación inmediata. Adecuadamente, el comprimido de liberación inmediata se desintegrará rápidamente luego de su administración según se

461

describe precedentemente. Por ejemplo, típicamente representada por tiempos de disolución in vitro de aproximadamente 3 a 15 minutos y típicamente de 5 a 8 minutos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se estipula un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención que comprende

5 mezclar el compuesto (I) y manitol y/o celulosa microcristalina y preparar la mezcla como una forma farmacéutica, por ejemplo, un comprimido o una cápsula.

En una realización del proceso, después de mezclar el compuesto (I) y manitol y/o celulosa microcristalina (y otros ingredientes opcionales según sean necesarios como un aglutinante y un desintegrante según se describió precedentemente) la mezcla se granula y se

10 prepara como una forma farmacéutica adecuada. Los métodos de granulación adecuados son como el descrito precedentemente. Por ejemplo, la mezcla se puede granular en húmedo según se describe aquí. Cuando se usa un aglutinante en la composición, el aglutinante, como PVP, se puede incorporar en la mezcla antes de la granulación como un polvo seco.

Alternativamente, el aglutinante se pueda agregar como una solución o dispersión con el

15 líquido de granulación húmeda. Después de la granulación, los gránulos se pueden secar y moler y, por ejemplo, comprimir en forma de comprimidos según se describió precedentemente. Adecuadamente, la composición se proporciona con un medio para proteger el compuesto (I) de la degradación por la luz según se describe más adelante. Por ejemplo, cuando la composición está en forma de un comprimido, el comprimido se provee de

20 un recubrimiento de protección contra la luz, según se describe más adelante.

En consecuencia, otro aspecto de la invención estipula un proceso para la preparación de una composición farmacéutica en forma de comprimidos de liberación inmediata de acuerdo con la invención, que comprende:

- 25 (i) mezclar el compuesto (I) y manitol y/o celulosa microcristalina;
- (ii) granular la mezcla formada en el paso (i) para formar gránulos;
- (iii) moler opcionalmente los gránulos;
- (iv) mezclar los gránulos con un lubricante; y
- (v) comprimir los gránulos en forma de comprimido.

Se pueden incluir otros excipientes como un desintegrante y un aglutinante en la

30 mezcla del paso (i) del proceso según se describe precedentemente y se ilustra en los ejemplos.

En una realización particular el paso de granulación (ii) es una granulación húmeda según se describe precedentemente. Cuando el paso de granulación (ii) es una granulación

húmeda, los gránulos se secan adecuadamente antes de la molienda (si se lleva a cabo) y la subsiguiente compresión en forma de comprimidos.

En otra realización del proceso para la preparación de la composición farmacéutica en forma de comprimidos de liberación inmediata, el proceso comprende además el

5 recubrimiento de los comprimidos del paso (v) con un recubrimiento de película.

El compuesto (I) existe en determinadas formas cristalinas. En un aspecto particular de la invención, el compuesto (I) existe en una forma cristalina, denominada forma 1 en la base de datos cristalográfica de Cambridge. [N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piridin-3-sulfonamida (ZD4054 forma 1). Acta Cristalográfica, Sección

10 E: Reportes de estructura en línea (2004), E60 (10), o1817-o1819].

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica como la definida precedentemente en la cual el compuesto (I) es una forma cristalina.

Aún en otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica como la definida antes que contiene el compuesto (I) sustancialmente como forma 1.

15 Sustancialmente como forma 1, quiere decir que hay más de 95% de forma 1 presente. En particular hay más de 96% de forma 1. Particularmente hay más de 97% de forma 1. En particular hay más de 98% de forma 1. Particularmente hay más de 99% de forma 1. En particular hay más de 99,5% de forma 1. Particularmente hay más de 99,8% de forma 1.

Según se mencionó precedentemente, cuando la composición está en forma de un
20 comprimido, el comprimido está adecuadamente recubierto con una película. Encontramos que los núcleos de los comprimidos recubiertos con un recubrimiento de película sin pigmentar (blanca), a un nivel de 2,3% hasta aproximadamente 3,25% con respecto al peso del núcleo, presentaron degradación química del compuesto (I) luego de la exposición a la luz. Los núcleos de los comprimidos recubiertos con un recubrimiento de película, que
25 incluye pigmentos de óxido de hierro, a un nivel de 3,5% con respecto al peso del núcleo, no presentaron una degradación química significativa luego de la exposición a la luz. Los recubrimientos con menores niveles de recubrimiento de película que contiene pigmentos de óxido de hierro, pueden reducir la degradación por la luz del compuesto (I) en comparación con el uso de un recubrimiento de película que contiene dióxido de titanio. En una realización
30 de la invención la composición está en forma de un comprimido recubierto con un recubrimiento, adecuadamente un recubrimiento de película, que contiene un óxido férrico. En esta realización el óxido férrico está presente adecuadamente entre aproximadamente 0,025 y 0,075% en peso del comprimido, por ejemplo en 0,05% en peso del comprimido. El

83

recubrimiento de óxido férrico se puede aplicar usando por ejemplo un recubrimiento disponible en el mercado como las películas Opadry™ provistas por Colorcon Inc.

La formulación de compuesto (I) que comprende un recubrimiento de película pigmentado (en particular beige) cumple con los requisitos de una forma farmacéutica sólida en la última etapa del desarrollo farmacéutico en cuanto que la formulación es químicamente estable y los niveles de degradación inducida por la luz son bajos.

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más colorantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene tres colorantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un pigmento de óxido de hierro. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene pigmentos de óxido de hierro. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro. Se dispone en el mercado de recubrimientos que contienen pigmentos de óxido de hierro, por ejemplo, Opadry Beige (Colorcon 03B27164), que se pueden aplicar al comprimido como una solución o suspensión acuosa.

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un peso del recubrimiento entre, por ejemplo 1 y 10%, como entre 2 y 10% en peso del peso del núcleo del comprimido, por ejemplo entre 3 y 6% en peso del peso del núcleo del comprimido. En particular, el peso del recubrimiento es entre 3 y 4% en peso del peso del núcleo del comprimido. En otra realización el peso del recubrimiento es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2% en peso del peso del núcleo del comprimido.

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más formadores de película. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un formador de película. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un formador de película soluble en agua como hidroxipropil metil celulosa, por ejemplo, Hipromelosa 2910 (definida en la PhEur).

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más opacificadores. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un opacificador. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene dióxido de titanio.

En un aspecto la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene uno o más plastificantes. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un plastificante. En otro aspecto, la composición farmacéutica es un comprimido con un recubrimiento que contiene un
5 plastificante de polietilenglicol, por ejemplo Macrogol 400 (definido en la PhEur).

El recubrimiento del comprimido se puede llevar a cabo usando métodos convencionales bien conocidos en el área, por ejemplo recubrimiento en paila. El recubrimiento de película se puede aplicar por pulverización de una suspensión acuosa de formador de película, opacificador, plastificante y colorantes sobre los núcleos de los
10 comprimidos.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) que es un comprimido con un recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene
15 un compuesto de fórmula (I) que es un comprimido con un recubrimiento que contiene Hipromelosa 2910, dióxido de titanio, Macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

En otro aspecto la invención se refiere a un comprimido que contiene un núcleo que contiene un compuesto de fórmula (I) con manitol y/o celulosa microcristalina y un
20 recubrimiento que contiene óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

En otro aspecto la invención se refiere a un comprimido que contiene un núcleo que contiene un compuesto de fórmula (I) con manitol y/o celulosa microcristalina y un recubrimiento que contiene Hipromelosa 2910, dióxido de titanio, Macrogol 400, óxido de
25 hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 50 y 75% en peso de formador de película. En particular, contiene entre 60,5 y 64,5% en peso de formador de película.

En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 20 y 40% en peso de opacificador. En particular, contiene entre 27,5 y 31,5% en peso de opacificador.

30 En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 5 y 20% en peso de plastificante. En particular, contiene entre 4,5 y 8,5% en peso de plastificante.

En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 0,5 y 10% en peso de colorante. En particular contiene entre 1 y 2% en peso de colorante.

En otro aspecto el recubrimiento contiene entre 0,025 y 0,075% en peso de pigmento(s) de óxido de hierro.

En otro aspecto, el recubrimiento contiene entre 0,025 y 0,075% en peso de pigmento(s) de óxido de hierro y entre 0,8 y 1,2% en peso de dióxido de titanio. Por ejemplo
5 un recubrimiento que contiene aproximadamente 0,05% de óxido de hierro y aproximadamente 1% en peso de dióxido de titanio, donde los pesos son en % en peso con respecto al peso del núcleo del comprimido al cual se aplica el recubrimiento.

En un aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido
10 contiene:

- compuesto (I) en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso del núcleo;
- manitol en una cantidad de 71,5 a 75,5% en peso del núcleo; y
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso del núcleo;

y donde el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene:

- 15
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 0,75 a 1,75% en peso del recubrimiento;
 - óxido de hierro rojo en una cantidad de 0,1 a 0,6% en peso del recubrimiento; y
 - óxido de hierro negro en una cantidad de 0,06 a 1% en peso del recubrimiento.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene compuesto de fórmula (I) y un recubrimiento que
20 contiene:

- un formador de película soluble en agua como Hipromelosa 2910, en una cantidad de 60,5 a 64,5% en peso;
- dióxido de titanio en una cantidad de 27,5 a 31,5% en peso;
- un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 400, en una cantidad de 4,5 a 8,5%
25 en peso;
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 0,75 a 1,75% en peso;
- óxido de hierro rojo en una cantidad de 0,1 a 0,6% en peso; y
- óxido de hierro negro en una cantidad de 0,06 a 1% en peso; donde los pesos son en % en peso del recubrimiento.

30 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un núcleo que contiene compuesto de fórmula (I) y manitol con celulosa microcristalina opcional y un recubrimiento que contiene:

- un formador de película soluble en agua como Hipromelosa 2910, en una cantidad de 60,5 a 64,5% en peso;
- dióxido de titanio en una cantidad de 27,5 a 31,5% en peso;
- un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 400, en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- óxido de hierro amarillo en una cantidad de 0,75 a 1,75% en peso;
- óxido de hierro rojo en una cantidad de 0,1 a 0,6% en peso; y
- óxido de hierro negro en una cantidad de 0,06 a 1% en peso; donde los pesos son en % en peso del recubrimiento.

10 En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido de liberación inmediata que comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido contiene:

- compuesto de fórmula (I) en una cantidad de 6,0 a 8,0% en peso del núcleo del comprimido;
- 15 • manitol en una cantidad de 72,0 a 75,0% en peso del núcleo del comprimido;
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso del núcleo del comprimido;
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 4,5% en peso del núcleo del comprimido;
- 20 • PVP (por ejemplo KollidonTM K30 o PlasdoneTM K29/32) en una cantidad de 2,5 a 4,5% en peso del núcleo del comprimido; y
- un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,8 a 1,75% en peso);

y donde el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene un pigmento de óxido de 25 hierro y donde el recubrimiento está presente en una cantidad de 3 a 6% en peso del núcleo del comprimido.

En otro aspecto la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de comprimido de liberación inmediata que comprende un núcleo de comprimido y un recubrimiento, donde el núcleo del comprimido contiene:

- 30 • compuesto de fórmula (I) en una cantidad de 6,0 a 8,0% en peso del núcleo del comprimido;
- manitol en una cantidad de 72,0 a 75,0% en peso del núcleo del comprimido;

62

- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso del núcleo del comprimido;
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 4,5% en peso del núcleo del comprimido;
- 5 • PVP (adecuadamente Kollidon-K30 o Plasdone K29/32) en una cantidad de 2,5 a 4,5% en peso del núcleo del comprimido; y
- un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio) en una cantidad de 0,75 a 2,0% en peso (por ejemplo de 0,8 a 1,75% en peso);

y donde el recubrimiento sobre el núcleo del comprimido contiene:

- 10 • un formador de película soluble en agua como Hipromelosa 2910, en una cantidad de 60,5 a 64,5% en peso del recubrimiento;
- dióxido de titanio en una cantidad de 27,5 a 31,5% en peso del recubrimiento;
- un plastificante de polietilenglicol como Macrogol 400, en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso del recubrimiento;
- 15 • óxido de hierro amarillo en una cantidad de 0,75 a 1,75% en peso del recubrimiento;
- óxido de hierro rojo en una cantidad de 0,1 a 0,6% en peso del recubrimiento; y
- óxido de hierro negro en una cantidad de 0,06 a 1% en peso del recubrimiento.

Adecuadamente, en esta realización el recubrimiento está presente en una cantidad de 2,5 a 5% en peso del núcleo del comprimido, por ejemplo aproximadamente de 3,5% en peso del
20 núcleo del comprimido.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina para usar como un medicamento.

Por consiguiente, de acuerdo con este aspecto de la presente invención, se estipula una
25 composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de la presente invención, se estipula el uso de una
composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa
30 microcristalina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de una

composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para reducir la proliferación anormal de una célula cancerosa o para inducir la diferenciación de una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para reducir la proliferación anormal de una célula cancerosa o para inducir la diferenciación de una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método para reducir la proliferación anormal de una célula cancerosa o para inducir la diferenciación de una célula cancerosa que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para inducir apoptosis en una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para inducir apoptosis en una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método para inducir apoptosis en una célula cancerosa que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, como un agente de marcado vascular y antiangiogénico en los vasos sanguíneos que abastecen una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un

medicamento como un agente de marcado vascular y antiangiogénico en los vasos sanguíneos que abastecen a una célula cancerosa en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método para proveer un agente de marcado vascular y antiangiogénico en los vasos sanguíneos que abastecen a una célula cancerosa que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

Mediante la expresión "agente de marcado vascular" se quiere dar a entender que el sitio de acción de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina sería más bien la vasculatura que el tumor.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, como un agente antiangiogénico en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento como un agente antiangiogénico en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método para proveer un efecto antiangiogénico que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, como un inhibidor de las metástasis óseas y un inhibidor de la invasión en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento como inhibidor de las metástasis óseas e inhibidor de la invasión en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método para inhibir las metástasis óseas e inhibir la invasión, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

90

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, como un inhibidor de las metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

5 En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento como inhibidor de las metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

10 En otro aspecto de la invención se estipula un método para inhibir las metástasis óseas, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la prevención de metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

15 En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para la prevención de metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

20 En otro aspecto de la invención se estipula un método para prevenir las metástasis óseas, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

25 En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para el tratamiento de metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de metástasis óseas en un animal de sangre caliente como un ser humano.

30 En otro aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento de las metástasis óseas que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

al

En otro aspecto de la invención, se estipula la inhibición, el tratamiento y/o la prevención de metástasis óseas, según se describe aquí, donde las metástasis óseas son resultado de cáncer de riñón, tiroides, pulmón, mama o próstata.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que
5 contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la prevención o el tratamiento del dolor asociado con una producción elevada de endotelina-1 en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un
10 medicamento para la prevención o el tratamiento del dolor asociado con una producción elevada de endotelina-1 en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento del dolor asociado con una producción elevada de endotelina-1 que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o
15 celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la prevención o el tratamiento del dolor en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica
20 que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del dolor en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento del dolor que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que contiene
25 compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la prevención o el tratamiento del dolor asociado con una estimulación del receptor ET_A en un animal de sangre
30 caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula el uso de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, para la fabricación de un

a2

medicamento para la prevención o el tratamiento del dolor asociado con una estimulación del receptor ET_A en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento del dolor asociado con una estimulación del receptor ET_A que comprende administrar una cantidad
5 eficaz de una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

Cuando se hace referencia al cáncer, se refiere particularmente al cáncer de esófago, mieloma, hepatocelular, pancreático, de cuello de útero, tumor de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata,
10 cáncer de vejiga, melanoma, cáncer pulmonar-carcinomas pulmonares no microcíticos (NSCLC, por sus siglas en inglés) y carcinomas pulmonares microcíticos (SCLC, por sus siglas en inglés) -, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, linfoma y leucemia. Más particularmente se refiere a cáncer de próstata. Además, más particularmente se refiere a SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de mama.
15 Además, más particularmente se refiere al cáncer de próstata, NSCLC, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer gástrico y/o cáncer de mama. Además, más particularmente se refiere al cáncer de próstata, NSCLC, cáncer de ovario, cáncer de vejiga y/o cáncer gástrico. Además, más particularmente se refiere al cáncer de próstata, NSCLC, cáncer de ovario y/o cáncer de vejiga. Además, más particularmente se refiere a SCLC. Además, más
20 particularmente se refiere a NSCLC. Además, más particularmente se refiere a cáncer colorrectal. Además, más particularmente se refiere a cáncer de ovario. Además, más particularmente se refiere a cáncer de mama. Además, más particularmente se refiere a cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cuello de útero y/o cáncer renal. Además se refiere a cáncer de endometrio, de hígado, de estómago, de tiroides, rectal
25 y/o cerebral. En otro aspecto de la invención, el cáncer no es melanoma. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer es un estado metastásico y más particularmente el cáncer produce metástasis en los huesos. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer es un estado metastásico y más particularmente el cáncer produce metástasis cutáneas. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer es un estado
30 metastásico y más particularmente el cáncer produce metástasis linfáticas. En otra realización de la invención, el cáncer no es un estado metastásico.

Se debe comprender que cuando el cáncer está en un estado metastásico, una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa

a3

microcristalina actúa tanto en el sitio del tumor primario como en las metástasis, mediante prevención, tratamiento e inhibición de las metástasis.

La composición de acuerdo con la invención se puede emplear sola para el tratamiento del cáncer. Como alternativa, la composición de acuerdo con la invención se puede emplear
5 además combinada con ciertos agentes anticanceroso para el tratamiento del cáncer como se describe en WO2004/035057, WO2005/023264 y WO2006/056760. Por ejemplo, la composición de acuerdo con la invención puede ser útil combinada con docetaxel para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a hormonas, particularmente el cáncer de próstata metastásico resistente a hormonas, más particularmente el cáncer de próstata metastásico
10 resistente a hormonas en pacientes que son asintomáticos o que presentan síntomas de dolor leves.

En un aspecto de la invención, cuando se hace referencia al dolor, se trata del dolor asociado con niveles elevados de endotelina-1. En otro aspecto de la invención se trata de dolor asociado con la estimulación del receptor ET_A que resulta de situaciones en que ocurrió
15 un descenso regulado de ET_B que produjo una estimulación anormal de ET_A y/o elevación de los niveles de endotelina-1. Particularmente se trata del dolor asociado con cáncer. Más particularmente se trata del dolor asociado con cáncer de próstata.

Además, se espera que una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina sea útil en el tratamiento y o la profilaxis del dolor de
20 diferentes orígenes y causas, incluidos tanto los estados de dolor agudos como crónicos. Son ejemplos el dolor causado por lesión tisular química, mecánica, por radiación (incluida la radiación solar), térmica (incluidas quemaduras), infecciosa o inflamatoria o cáncer, dolor posoperatorio, dolor posparto, dolor asociado con afecciones articulares (como artritis reumatoide y osteoartritis); dolor asociado con afecciones dentales (como caries y gingivitis)
25 fibromialgia y lumbalgia, dolor asociado con trastornos óseos (como osteoporosis, hipercalcemia de tumor maligno y enfermedad de Paget) y el dolor asociado con lesiones deportivas y esguinces.

Asimismo las afecciones neuropáticas dolorosas de origen central o periférico se podrían tratar o prevenir con una composición farmacéutica que contenga compuesto (I) con
30 manitol y/o celulosa microcristalina. Los ejemplos de estas afecciones dolorosas son el dolor asociado con neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuralgia posherpética (PHN, por sus siglas en inglés), dolor asociado con mono/poli neuropatía diabética, dolor asociado con lesión nerviosa, dolor asociado con lesión de la médula espinal, dolor central posterior a un

accidente cerebrovascular, dolor asociado con esclerosis múltiple y dolor asociado con la enfermedad de Parkinson.

Otros estados dolorosos de origen visceral como dolor causado por úlcera, dismenorrea, endometriosis, síndrome del intestino irritable, dispepsia, etc. también podrían
5 ser tratados o evitados con una composición farmacéutica que contenga compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina.

Otro aspecto de la invención es usar una composición farmacéutica que contiene compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina para el tratamiento oral de estados dolorosos neuropáticos o centrales.

10 Se debe comprender que los usos y métodos de tratamiento descritos aquí pueden usar cualquiera de las composiciones que contienen compuesto (I) con manitol y/o celulosa microcristalina descritas aquí.

Parte experimental general

Materiales

Material	Farmacopea	Función	Ejemplo	Proveedor
Manitol	PhEur ¹ , USP-NF ² , JP ³	Relleno (compresión directa)	Parateck TM M200 EMPROVE®	Merck Chemicals Ltd. (Reino Unido)
		Relleno (granulación húmeda)	Pearlitol TM 160 C	Roquette Freres S.A. (Francia)
Celulosa, microcristalina	Ph Eur, USP-NF, JP	Relleno	Avicel® PH-101	FMC Biopolymer (Irlanda)
Carbonato de magnesio, pesado	PhEur, USP-NF, JP	Relleno		L.M. Loveridge Ltd. (Reino Unido)
Fosfato de calcio dihidrato	USP-NF	Relleno	Calipharm D	Innophos (EE.UU.)
Povidona	PhEur, USP-NF, JP	Aglutinante	Plasdona TM K29/32	ISP Technologies, Inc. (EE.UU.)
Croscarmelosa sódica	PhEur, USP-NF, JP	Desintegrante	AcDiSol TM SD-711	FMC Biopolymer (Irlanda)

Handwritten signature or initials.

Material	Farmacopea	Función	Ejemplo	Proveedor
Crospovidona	PhEur, USP-NF	Desintegrante	Poliplasdon®	International Specialty Products (EE.UU.)
Estearato de magnesio	PhEur, USP-NF, JP	Lubricante	Estearato de magnesio NF No-Bovino HyQual®	Mallinckrodt Inc. (EE.UU.)
Hipromelosa	PhEur, USP-NF, JP	Formador de película	Opadry TM Beige 4	Colorcon Limited (Reino Unido)
Dióxido de titanio	PhEur, USP	Opacificador		
Óxido de hierro, negro (Fe ₃ O ₄ , magnetita, N° CAS 1317-61-9)		Pigmento		
Óxido de hierro, rojo (Fe ₂ O ₃ , hematita, N° CAS 1309-37-1)				
Óxido de hierro, amarillo (Fe(OH) ₃ , goetita, N° CAS 20344-49-4)				
Polietilenglicol	PhEur (Macrogols), USP-NF, JP (Macrogol)	Plastificante		

¹ PhEur: Farmacopea Europea 5ª edición (Dirección para la Calidad de Medicinas del Consejo de Europa) 2007.

² USP-NF: Farmacopea de los Estados Unidos 30 / Formulario Nacional 25 (Convención Farmacopea de los Estados Unidos) 2007.

³ JP: Farmacopea Japonesa 15ª edición, versión en inglés (Sociedad de la Farmacopea japonesa) 2006.

⁴ El recubrimiento de película puede ser provisto como un producto de marca concentrado (p. ej., Opadry, identificador del producto 03B27164) o una mezcla en polvo que requiere

5 reconstitución en agua purificada, antes de la aplicación como una suspensión acuosa a los núcleos de los comprimidos.

Dureza

La prueba de dureza se llevó a cabo usando un Schleuniger Hardness Tester Modelo
10 6D o equivalente, de conformidad con el procedimiento especificado en la Farmacopea Europea (Resistencia a la ruptura de los comprimidos), excepto que la cantidad de comprimidos ensayados fue la especificada en la tabla. La dureza de cada comprimido se midió junto con su diámetro. La “dureza” promedio se informa en kiloponds (kp).

15 Tiempo de desintegración

El tiempo de desintegración se midió de conformidad con el procedimiento especificado en la Farmacopea Europea, sin un disco y usando agua como medio. El tiempo de desintegración se informa en minutos (min).

20 Valoración del compuesto (I) e impurezas

El compuesto (I), la formil hidrazida del compuesto (I) y el contenido de impurezas totales se determinaron usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución, HPLC. Se inyectaron 10 µL de muestra en una fase móvil que contenía agua/acetonitrilo/ácido fórmico en las relaciones 900:100:2 (Eluyente A) / 400:600:2 (Eluyente B), según se define mediante
25 el programa de gradiente de la Tabla 1 siguiente.

La solución para la determinación de impurezas se prepara mediante extracción de un peso conocido de tabletas molidas a polvo fino usando acetonitrilo:agua 1:1 como solvente de extracción, seguida de filtración a través de un filtro de PTFE de 0,45 micras, de modo que la concentración de destino del compuesto (I) en la solución de prueba sea de 0,25 mg/mL.

30

Tabla 1 Programa de gradiente - Valoración del compuesto (I) e impurezas

97

Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	100	0
	50	0	100
	51	100	0
	60	100	0

La fase móvil comienza como 100% de eluyente A al tiempo cero, después la composición se modifica aumentando gradualmente la proporción de eluyente B y linealmente de modo que después de 50 minutos la fase móvil comprenda 100% de eluyente B. Esta composición se mantiene durante 1 minuto, después revierte a 100% de eluyente A para volver a equilibrar la columna.

La separación de las impurezas se llevó a cabo usando una columna de 15 cm de longitud x 4,6 mm de diámetro interno empacada con fase estacionaria Waters Symmetry C8 con un tamaño de partícula de 3,5 µm. La velocidad de flujo de la fase móvil fue de 1,0 mL/minuto, la temperatura se controló a 25 °C y la concentración de impurezas se determinó por comparación de la absorbancia a 254 nm, medida usando un detector UV de longitud de onda variable, con la de un estándar de referencia de compuesto (I) externo.

Disolución

Se determinó la disolución de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) usando el aparato 2 con 900 mL de solución amortiguadora de fosfato 0,1 M a pH 7,8 como medio de disolución y una velocidad de agitación de 50 rpm. A los 15, 30 y 45 minutos, se retiraron 10 ml de medio de disolución y se filtraron a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm, desechando los 2 primeros mL del filtrado. La cantidad de compuesto (I) en solución se midió usando un procedimiento de HPLC similar al descrito antes, excepto que el método se llevó a cabo en condiciones isocráticas usando como fase móvil agua:acetonitrilo:ácido ortofosfórico en la relación 700:300:2. El volumen de muestra fue de 50 µL, la fase estacionaria fue Jones Chromatography Genesis C18, la velocidad de flujo de la fase móvil fue de 1,5 mL/minuto, la temperatura se controló a 40 °C y la longitud de onda de medición fue de 224 nm.

Friabilidad

Se pesaron con exactitud veinte comprimidos y se colocaron en un tambor rotatorio (Copley TA-10 o equivalente). El tambor se hizo rotar 100 veces y se retiraron los

comprimidos. Se retiró el polvo suelto de los comprimidos y los comprimidos se volvieron a pesar. La friabilidad se expresa como la pérdida de masa y se calcula como un porcentaje de la masa inicial.

Parte experimental y resultados

5 En los resultados y tablas siguientes donde dice "ND", se debe entender que se hace referencia a un valor más bajo que los límites de detección de los métodos utilizados.

Ejemplo 1

Estudio de degradación forzada del compuesto (I)

10 Se investigó en un estudio de degradación forzada la estabilidad de la sustancia farmacéutica del compuesto (I) a una concentración inicial de 0,5 mg/mL en solución en soluciones amortiguadoras acuosas, en la oscuridad a temperatura ambiente y a temperatura elevada durante un período de 24 horas, como se muestra en la tabla 2, y expuesta a la luz a temperatura ambiente (TA) durante un período de 2 horas, como se muestra en la tabla 3. Los
15 resultados se resumen en las tablas 2 y 3. "ND" en las tablas 2 y 3 se refiere a "no se determinó".

**Tabla 2 Estudio de degradación forzada del compuesto (I) (soluciones de 0,5 mg/mL)
(soluciones protegidas de la luz)**

	pH 1,2		pH 3,0		pH 7,2		pH 11,0	
	TA	37 °C	TA	37 °C	TA	37 °C	TA	37 °C
Compuesto (I), %	97,57	96,69	99,45	99,43	99,14	98,73	98,68	99,17
p/p (inicial / 24	/	/	/	/	/	/	/	/
horas)	23,04	0,89	84,70	96,56	99,45	99,17	94,21	94,50
Formil hidrazida	1,99 /	1,58 /	ND /	ND /	ND /	ND /	0,07 /	ND /
del compuesto	59,83	32,16	1,66	3,09	ND	ND	1,35	4,16
(I), % p/p (inicial								
/ 24 horas)								

Hidrazida del	ND /	ND /	ND /	ND /	ND /	ND /	ND /	ND /
compuesto (I), %	13,87	47,34	<0,05	ND	<0,05	<0,05	ND	<0,05
p/p (inicial / 24								
horas)								

Tabla 3 Estudio de degradación forzada del compuesto (I) (soluciones expuestas a la luz a temperatura ambiente)

	pH 1,2	pH 3,0	pH 7,2	pH 11,0
Compuesto (I), % p/p	98,82 / 82,33	99,39 / 95,76	98,78 / 97,04	99,91 / 98,66
(inicial / 24 horas)				
Formil hidrazida del	1,39 / 16,35	0,05 / 0,30	ND / ND	<0,05 / 0,15
compuesto (I), % p/p				
(inicial / 24 horas)				
Hidrazida del compuesto	ND / 0,32	ND / ND	ND / ND	ND / ND
(I), % p/p (inicial / 24				
horas)				

5 **Ejemplo 2**

Estudio de estabilidad para comprimidos a base de lactosa

Se fabricaron comprimidos de compuesto (I) a base de lactosa usando procesos de granulación húmeda, compresión y recubrimiento con película, utilizando las formulaciones que se muestran en la tabla 4. Los ingredientes en polvo (distintos del aglutinante y el lubricante) se cargaron en una mezcladora adecuada y se mezclaron para producir una distribución uniforme de la sustancia farmacéutica (compuesto (I)). Se preparó una solución acuosa de aglutinante (povidona) y se agregó a los polvos con mezclado adicional hasta que se formó una masa húmeda adecuada. La masa húmeda se pasó a través de un tamiz (tamaño de malla 9 mm) y los gránulos resultantes se secaron hasta un contenido de humedad apropiado (menos de 2% en peso). Se agregó el lubricante a los gránulos secos, los que después se pasaron a través un tamiz adecuado (tamaño de malla 1,4 mm) antes del mezclado. Los gránulos mezclados se comprimieron en forma de núcleos de comprimidos usando un equipo para compresión (se usó una prensa rotatoria para obtener comprimidos de la dureza, desintegración y aspecto necesarios). Los núcleos comprimidos se recubrieron después con

una suspensión acuosa de componentes de recubrimiento de película utilizando un equipo para recubrimiento de tambor perforado (por ejemplo un equipo para recubrimiento O'Hara).

100

Tabla 4 Comprimido de principio activo (10 mg, lactosa monohidrato como relleno)

Ingrediente	mg/comprimido	% del peso del	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	10,0	4,00	Sustancia farmacéutica
Lactosa monohidrato	222,5	89,00	Relleno
Croscarmelosa sódica	10,0	4,00	Desintegrante
Povidona K29/32	5,0	2,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,5	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	250,0		
Recubrimiento del comprimido		% del peso del recubrimiento	
Hipromelosa 606	3,75	65,22	Formador de película
Polietilenglicol 300	0,75	13,04	Plastificante
Dióxido de titanio	1,25	21,74	Opacificador
Peso nominal del recubrimiento		% del peso del	
	5,75	2,30	

5

A estos comprimidos se les realizó la valoración del compuesto (I) e impurezas inmediatamente después de la preparación y después de períodos de almacenamiento en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa (HR), como se muestra en la tabla 5.

10 Tabla 5 Resumen de los datos de estabilidad - comprimidos de lactosa

		Inicial	25 °C/60% de HR (36 meses)	40 °C/75% de HR (12 meses)	50 °C (6 meses)	Luz (10 días)
Compr.	Compuesto (I) 10 mg (mg/comprimido)	9,8	9,9	9,8	9,9	9,9

(tabla 4)	Formil hidrazida	<0,05	0,13	0,19	0,09	<0,05
	del compuesto					
	(I) (%)					
	Impurezas	<0,05	0,13	0,19	0,09	0,38
	totales (%)					

Ejemplo 3

Estudio de compatibilidad de excipientes

Se evaluaron los materiales posibles de conformidad con la matriz del diseño experimental que se muestra en la tabla 6.

Tabla 6 Matriz del diseño experimental.

Exp	Relleno (A)	Desintegrante (B)	Aglutinante (C)
1	Carbonato de magnesio, pesado	Crospovidona	HPMC
2	Carbonato de magnesio, pesado	Croscarmelosa sódica	Povidona
3	Fosfato de calcio dihidrato	Crospovidona	HPMC
4	Fosfato de calcio dihidrato	Croscarmelosa sódica	Povidona
5	Celulosa microcristalina	Croscarmelosa sódica	HPMC
6	Celulosa microcristalina	Crospovidona	Povidona
7	Manitol (compresión directa)	Croscarmelosa sódica	HPMC
8	Manitol (compresión directa)	Crospovidona	Povidona

Para cada experimento, se utilizó la formulación siguiente:

Tabla 7 Composición del comprimido utilizado en el estudio de compatibilidad de excipientes

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p	Función
Compuesto (I)	10,00	6,67	Sustancia farmacéutica
(Consulte tabla 6)	129,50	86,33	Relleno
(Consulte tabla 6)	6,00	4,00	Desintegrante
(Consulte tabla 6)	3,00	2,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	1,50	1,00	Lubricante

102

Peso del comprimido con núcleo	150,00
--------------------------------	--------

Los núcleos de los comprimidos para este estudio se fabricaron usando procesos de granulación húmeda y compresión, utilizando un método de granulación húmeda análogo al descrito en el ejemplo 2. A estos núcleos de los comprimidos se les realizó la valoración del compuesto (I) e impurezas y se ensayó la disolución, inmediatamente después de la preparación y después de períodos de almacenamiento en diversas condiciones de temperatura y humedad relativa (HR), como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8 Resumen de los resultados del estudio de compatibilidad de excipientes

Ej.		Inicial	70 °C		70 °C / 80% de HR		Luz
			7 días	14 días	7 días	14 días	
1	Disolución (%)	100,99	98,10	94,01	91,80	90,00	98,10
	Impurezas totales (%)	0,215	2,877	3,798	3,580	5,030	3,174
2	Disolución (%)	89,58	94,57	83,00	22,82	20,36	94,57
	Impurezas totales (%)	0,227	2,639	3,522	2,028	3,362	2,996
3	Disolución (%)	54,64	54,43	52,70	70,45	50,81	54,43
	Impurezas totales (%)	0,107	0,499	0,761	0,261	0,328	2,172
4	Disolución (%)	66,38	58,41	65,45	51,88	46,54	58,41
	Impurezas totales (%)	0,096	0,426	0,543	0,165	0,320	2,693
5	Disolución (%)	96,54	94,79	98,30	94,86	96,47	94,79
	Impurezas totales (%)	0,078	0,187	0,238	0,115	0,139	1,731
6	Disolución (%)	98,79	96,21	98,77	96,29	98,05	96,21
	Impurezas totales (%)	0,077	0,097	0,134	0,163	0,206	1,904
7	Disolución (%)	94,97	94,61	94,81	69,23	68,48	94,61
	Impurezas totales (%)	0,141	0,113	0,143	0,121	0,120	1,145
8	Disolución (%)	96,79	101,79	100,06	98,66	99,58	101,79
	Impurezas totales (%)	0,078	0,078	0,099	0,168	0,201	1,246

10 NB: La tabla indica la disolución (% liberación) medida a los 45 min.

Ejemplo 4

Formulaciones de manitol/celulosa microcristalina

Se investigaron núcleos de comprimidos de placebo que contenían (i) manitol y (ii) manitol y celulosa microcristalina con respecto a su fuerza de tensión y al tiempo de desintegración.

5

Ejemplo 4i: Núcleos de comprimidos de placebo fabricados usando manitol como relleno

Tabla 9 Formulación de comprimido de placebo (manitol como relleno)

Ingrediente	mg/compri	% p/p	Función
Manitol	266,63	91,0	Relleno
Croscarmelosa sódica	11,72	4,0	Desintegrante
Povidona K29/32	11,72	4,0	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,93	1,0	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	293		

La formulación descrita en el ejemplo 4i se preparó mediante un proceso de granulación húmeda y compresión, usando un método análogo al descrito en el ejemplo 2, excepto que el aglutinante se agregó como un polvo en la etapa de mezcla seca y se usó agua como medio de granulación en la etapa de mezcla húmeda.

10

Ejemplo 4ii: Núcleos de comprimidos de placebo fabricados usando manitol y celulosa microcristalina como relleno

15 Tabla 10 Comprimido de placebo (manitol/celulosa microcristalina como relleno)

Ingrediente	mg/comp	% p/p	Función
Manitol	120,12	45,5	Relleno
Celulosa microcristalina	120,12	45,5	Relleno
Croscarmelosa sódica	10,56	4,0	Desintegran
Povidona K29/32	10,56	4,0	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,64	1,0	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	264,00		

La formulación descrita en el ejemplo 4ii se preparó mediante procesos de granulación húmeda y compresión análogos a los descritos en el ejemplo 2, excepto que el aglutinante se agregó como un polvo en la etapa de mezcla seca y se usó agua como medio de granulación en la etapa de mezcla húmeda.

20

Se ensayaron la dureza y el tiempo de desintegración de los núcleos de los comprimidos de los ejemplos 4i y 4ii inmediatamente después de la fabricación y después de

4 semanas de almacenamiento en diversas condiciones de temperatura y HR, como se muestra en la tabla 11.

109

Tabla 11 Resumen de los datos de estabilidad para los comprimidos de placebo del ejemplo i (comprimido descrito en la tabla 9) y el ejemplo ii (comprimido descrito en la tabla 10)

	Dureza (kp)			Tiempo de desintegración (min)		
	Inicial	25 °C/ 60% de HR	40 °C/ 75% de HR	Inicial	25 °C/ 60% de HR	40 °C/ 75% de HR
Ejemplo 4i (media de 10 comprimidos)	7,056	8,484	17,16	1,76	2,18	6,25
Ejemplo 4ii (media de 10 comprimidos)	8,005	7,750	6,954	0,63	0,68	0,79

Ejemplo 5
Formulación

La formulación de un comprimido de 10 mg se muestra en la tabla 12.

10

Tabla 12 Comprimido de principio activo (10 mg, manitol/celulosa microcristalina como relleno)

Ingrediente	mg/comprimido	% del peso del núcleo	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	10,000	6,67	Sustancia farmacéutica
Manitol	110,750	73,83	Relleno
Celulosa microcristalina	18,750	12,50	Relleno
Croscarmelosa sódica	4,500	3,00	Desintegrante
Povidona K29/32	4,500	3,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	1,500	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	150,000		

105

Recubrimiento del comprimido		% del peso del recubrimiento	
Hipromelosa 2910	3,281	62,50	Formador de película
Dióxido de titanio	1,563	29,77	Opacificador
Polietilenglicol 400	0,328	6,25	Plastificante
Óxido de hierro amarillo	0,059	1,12	Colorante
Óxido de hierro rojo	0,014	0,27	Colorante
Óxido de hierro negro	0,004	0,08	Colorante
		% del peso del núcleo	
Peso nominal del recubrimiento	5,250	3,50	

Los comprimidos se pueden preparar usando, por ejemplo, el proceso de granulación húmeda siguiente:

Se mezclan juntos compuesto (I) (1,334 kg), manitol (Parteck™ M200, Merck, 14,76 kg), celulosa microcristalina (Avicel™ PH101, FMC, 2,5 kg), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol™, FMC, 600 g) y polivinilpirrolidinona (Plasdone™ K29/32, ISP, 600 g) en una mezcladora de alto cizallamiento Vector GMX75. Se pulveriza agua (4,5 kg, velocidad de agregado de 1,2 kg/minuto) en la mezcla y la mezcla se granula durante aproximadamente 5 minutos. Los gránulos se secan en una secadora de lecho fluido O'Hara 30/60 (temperatura de entrada del aire 70 °C, velocidad de flujo del aire suficiente para fluidizar el lecho de gránulos) hasta un contenido de humedad < 2% p/p y los gránulos se secan y se muelen usando un molino Quadro Co 194 (malla del tamiz 0,062 pulgadas (1,6 mm), 400 rpm).

Cuatro de las porciones anteriores se combinan y se agregan 800 g de estearato de magnesio. El lote de 80 kg se transfiere a una mezcladora Pharmatech BV400 y se mezcla. Después la mezcla se comprime en forma de comprimidos (peso de compresión 150 mg, planos, redondos, biconvexos de 7 mm de diámetro) usando una prensa para comprimidos IMA Kilian Synthesis 500 (80 000 comprimidos por hora, fuerza de compresión 7,5 kN). Después los comprimidos se recubren usando un equipo para recubrimiento Manesty Premier 200 con Opadry Beige (Colorcon 03B27164, solución acuosa 315 g/kg). La solución de

recubrimiento total aplicada es equivalente a 35 g/kg de Opadry por masa de los núcleos de los comprimidos.

Los comprimidos también se pueden preparar usando PVP acuoso como líquido de granulación en vez de agua en el proceso descrito antes.

5 La formulación de un comprimido de 15 mg se muestra en la tabla 12A.

Tabla 12A

Ingrediente	mg/comprimido	% del peso del núcleo	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	15,000	6,67	Sustancia farmacéutica
Manitol	166,125	73,83	Relleno
Celulosa microcristalina	28,125	12,50	Relleno
Croscarmelosa sódica	6,750	3,00	Desintegrante
Povidona K29/32	6,750	3,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	2,250	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	225,000		
Recubrimiento del comprimido		% del peso del recubrimiento	
Hipromelosa 2910	4,922	62,50	Formador de película
Dióxido de titanio	2,345	29,77	Opacificador
Polietilenglicol 400	0,492	6,25	Plastificante
Óxido de hierro amarillo	0,089	1,12	Colorante
Óxido de hierro rojo	0,022	0,27	Colorante
Óxido de hierro negro	0,006	0,08	Colorante
		% del peso del núcleo	
Peso nominal del recubrimiento	7,876	3,50	

Los comprimidos de 15 mg se pueden preparar usando un método análogo al descrito para la preparación de comprimidos de 10 mg que se muestra en la tabla 12.

Se llevó a cabo un estudio de estabilidad en lotes de comprimidos de 10 mg recubiertos con película beige preparados como se describe en la tabla 12 y los resultados se
5 resumen en la tabla 13.

Tabla 13 Resumen de datos de estabilidad para las formulaciones de manitol/celulosa microcristalina

		Inicial	25 °C/ 60% de HR (12 meses)	40 °C/ 75% de HR (12 meses)	50 °C (6 meses)	Luz (10 días)
Compr.	Compuesto (I)	9,5	9,6	9,8	9,5	9,8
10 mg	(mg/comprimido)					
(tabla 12)	Formil hidrazida	<0,05	ND	0,10	<0,05	<0,05
	del compuesto (I)					
	(%)					
	Impurezas totales	<0,05	ND	0,10	<0,05	<0,05
	(%)					
	Disolución (% de	101	94	93	97	101
	liberación					
	después de 45					
	minutos)					
	Dureza (media de	15,53	14,13	16,37	N/A	N/A
	15 comprimidos,					
	kp)					
	Tiempo de	7,58	6,85	8,85	N/A	N/A
	desintegración					
	(min)					

10 **Ejemplo 6**

Comparación de las calidades de manitol

Se dispone de dos calidades de manitol para usar como excipiente farmacéutico en la fabricación de comprimidos: calidad para granulación húmeda, por ejemplo Pearlitol® C

108

provisto por Roquette Freres S.A., y calidad para compresión directa, como Parteck MTM provisto por Merck Chemicals Ltd. Se procesaron tres lotes de núcleos de comprimidos, como se describe en la tabla 12, usando la calidad de manitol y el proceso de fabricación indicados en la tabla 14.

5

Tabla 14 Lotes fabricados en la comparación de calidades de manitol

	Calidad del manitol	Proceso de fabricación
Lote 1	Granulación húmeda	Granulación húmeda
Lote 2	Compresión directa	Granulación húmeda
Lote 3	Compresión directa	Compresión directa

Los comprimidos de compresión directa se fabricaron usando un proceso de compresión directa. El compuesto (I) y el manitol se tamizaron juntos en un recipiente y después se mezclaron juntos en una mezcladora planetaria durante 10 minutos. Se agregaron al recipiente el manitol, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y la povidona K29/32 remanentes y se mezcló durante otros 10 minutos. Después se agregó el estearato de magnesio a través del tamiz y se mezcló durante otros 5 minutos. La mezcla resultante se comprimó después en forma de núcleos de comprimidos, usando una fuerza de compresión de destino de 5,0 kN.

Los comprimidos preparados usando granulación húmeda se elaboraron usando un método análogo al descrito en el ejemplo 2.

Se determinaron las características físicas de los tres lotes de los núcleos de comprimidos y se midió la disolución usando el procedimiento descrito previamente, excepto que el medio de disolución de pH 1,4 fue 500 mL de cloruro de sodio/solución amortiguadora de ácido clorhídrico (0,1 M) y la velocidad de agitación fue de 75 rpm. Los resultados se resumen en la tabla 15.

109

Tabla 15 Características físicas de los lotes en la comparación de las calidades del manitol

	Dureza (kp)	Espesor (mm)	Disolución (% de liberación después de 45 minutos)	Friabilidad (%)
Lote 1	2,96	3,77	N/A	0,30
Lote 2	5,40	3,95	89,7	0,03
Lote 3	8,89	3,92	87,3	0,03

5 Ejemplo 7

Formulaciones de manitol/celulosa microcristalina que contienen compuesto (I)

Se fabricaron dos lotes experimentales que contenían compuesto (I) y estearato de magnesio en las mismas proporciones que en la formulación final (tabla 12), con un mayor contenido de aglutinante y desintegrante (entre 3% y 5%), sin celulosa microcristalina (tabla 10 16) y con mayor contenido de celulosa microcristalina entre 12,5% y 25% (tabla 17). Se ensayó la dureza de los núcleos de los comprimidos resultantes inmediatamente después de la fabricación y después de 16 meses a 25 °C / 65% de HR (tabla 18).

Tabla 16 Formulación de compuesto (I) con manitol como relleno

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	10,000	6,67	Sustancia farmacéutica
Manitol	123,5	82,33	Relleno
Croscarmelosa sódica	7,500	5,00	Desintegrante
Povidona K29/32	7,500	5,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	1,500	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	150,000		

110

Tabla 17 Formulación de compuesto (I) con manitol y celulosa microcristalina mezclados como relleno

Ingrediente	mg/comprimido	% p/p	Función
Núcleo del comprimido			
Compuesto (I)	10,000	6,67	Sustancia farmacéutica
Manitol	86,000	57,33	Relleno
Celulosa microcristalina	37,500	25,00	Relleno
Croscarmelosa sódica	7,500	5,00	Desintegrante
Povidona K29/32	7,500	5,00	Aglutinante
Estearato de magnesio	1,500	1,00	Lubricante
Peso del comprimido con núcleo	150,000		

Tabla 18 Datos de dureza (kP)

	Tiempo de fabricación	65 semanas de almacenamiento (temperatura ambiente)
Formulación de manitol (tabla 16)	11,6	7,43
Formulación de manitol/celulosa microcristalina (tabla 17)	9,8	7,52

Reivindicaciones

1. La composición farmacéutica que contiene *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida con manitol y/o celulosa microcristalina.
5
2. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 1 que contiene *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida con manitol y sin celulosa microcristalina.
- 10 3. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 1 que contiene *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida con celulosa microcristalina y sin manitol.
4. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 1 que
15 contiene *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida con manitol y celulosa microcristalina.
5. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 4 donde el manitol está presente en una cantidad de 65 a 75% en peso y la celulosa microcristalina está
20 presente en una cantidad de 10 a 15% en peso.
6. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que contiene además uno o más aglutinantes.
- 25 7. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 6 donde el aglutinante es povidona.
8. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 6 o la reivindicación 7 donde el aglutinante está presente en una cantidad de 1 a 5% en peso.
30
9. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que contiene además uno o más desintegrantes.

112

10. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 9 donde el desintegrante es croscarmelosa sódica.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10 5 donde el desintegrante está presente en una cantidad de 1 a 5% en peso.
12. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que contiene además uno o más lubricantes.
- 10 13. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida está presente en una cantidad de 2 a 20% en peso.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene:
- 15 • *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida en una cantidad de 4,5 a 8,5% en peso;
- manitol en una cantidad de 71 a 76% en peso;
- celulosa microcristalina en una cantidad de 10,5 a 14,5% en peso;
- croscarmelosa sódica en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso;
- 20 • povidona en una cantidad de 2,5 a 3,5 % en peso; y
- estearato de magnesio en una cantidad de 0,75 a 2,0 % en peso.
15. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende además un recubrimiento que contiene un pigmento de
- 25 óxido de hierro.
16. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 15 donde el recubrimiento está presente en una cantidad de 3 a 6% en peso de la composición a la cual se aplica el recubrimiento.
- 30 17. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 donde la composición es un comprimido.

113

18. La composición farmacéutica como la que se reivindica en la reivindicación 17 donde el comprimido es un comprimido de liberación inmediata.

19. La composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las 5 reivindicaciones 1 a 18 para utilizar como un medicamento.

20. Una composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para usar en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.

10

21. El uso de una composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente como un ser humano.

15 22. Un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, a un animal de sangre caliente como un ser humano.

23. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, o el método de acuerdo con la 20 reivindicación 22, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico, cáncer de ovario, cáncer de vejiga y cáncer gástrico.

24. El uso de acuerdo con la reivindicación 20 ó 21, o el método de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el cáncer es cáncer de próstata.

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
16 de Abril de 2009 (16.04.2009)

PCT

(10) Número de Publicación
Internacional
WO 2009/047565 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61L 9/20 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2008/050928

(22) Fecha de presentación internacional:
9 de Octubre de 2008 (09.10.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/979,736 12 de Octubre de 2007 (12.10. 2007) US
61/089,118 15 de Agosto de 2008 (15.08.2008) US

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

(71) Solicitante (sólo para MG): AstraZeneca UK Limited [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (sólo US): BLYTH, John, David; [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). DAY, Andrew, John; [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). LENNON, Kieran, James; [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB).

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

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, 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, ST, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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.

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:
26 de Noviembre de 2009

(54) Title: ZIBOTENTAN COMPOSITION CONTAINING MANNITOL AND/OR MICROCRYSTALLINE CELLULOSE

(54) Título: COMPOSICIÓN DE ZIBOTENTAN QUE CONTIENE MANITOL Y/O CELULOSA MICROCRISTALINA

(57) Abstract: A pharmaceutical composition which comprises N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)- 2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide (i.e. zibotentan or ZD4054) with mannitol and/or microcrystalline cellulose is described.

(57) Resumen: Se describe una composición farmacéutica que contiene N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida (es decir, zibotentan o ZD4054) con manitol y/o celulosa microcristalina.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2008/050928

1/5

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K9/20 A61K31/495
ADD. A61K9/16

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)
A61K

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)

EP0-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 96/40681 A (ZENECA LTD [GB]) 19 de Diciembre de 1996 (1996-12-19) el documento entero página 88, línea 25 - página 89, línea 1 reivindicaciones 1,11 ejemplo 36	1, 3 5-13, 15-24
A	US 6 248 767 B1 (BLOK NATALIE [US] ET AL) 19 de Junio de 2001 (2001-06-19) el documento entero columna 57, líneas 31-52 columna 59, líneas 47-58 columna 60, líneas 6-11 reivindicación 1	1-24

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"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)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"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

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"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

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional
23 de Septiembre de 2009

Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
01/10/2009

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. (+31-70) 340-2040,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Luangkhot, Nathalie

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2008/050928

16

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	US 2006/122180 A1 (BOYLE FRANCIS T [GB] ET AL) 8 de Junio de 2006 (2006-06-08) el documento entero reivindicaciones 2,4 párrafos [0088] - [0095] -----	1-24

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

Solicitud internacional N°
PCT/GB2008/050928

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9640681 A	19-12-1996	AT 209200 T	15-12-2001
		AU 715041 B2	13-01-2000
		AU 5840396 A	30-12-1996
		BR 9608611 A	11-05-1999
		CA 2219742 A1	19-12-1996
		CN 1192739 A	09-09-1998
		CZ 9703887 A3	18-03-1998
		DE 69617236 D1	03-01-2002
		DE 69617236 T2	11-07-2002
		DK 832082 T3	21-05-2002
		EP 0832082 A1	01-04-1998
		ES 2168487 T3	16-06-2002
		HK 1005801 A1	20-12-2002
		HR 960272 A2	31-08-1997
		HU 9802300 A2	28-10-1999
		IL 122464 A	23-05-2002
		JP 11509175 T	17-08-1999
		JP 3193058 B2	30-07-2001
		NO 975700 A	05-12-1997
		NZ 308619 A	28-01-2000
		PL 324660 A1	08-06-1998
		PT 832082 E	29-04-2002
		SK 168097 A3	06-05-1998
		TR 9701502 T1	21-03-1998
		US 5866568 A	02-02-1999
US 6248767 B1	19-06-2001	CZ 300859 B6	26-08-2009
		JP 2008208143 A	11-09-2008
		US 5783705 A	21-07-1998
US 2006122180 A1	08-06-2006	AT 369136 T	15-08-2007
		AU 2003269259 A1	04-05-2004
		BR 0315140 A	16-08-2005
		CA 2501959 A1	29-04-2004
		CN 1703224 A	30-11-2005
		DE 60315490 T2	08-05-2008
		DK 1553950 T3	15-10-2007
		EP 1553950 A1	20-07-2005
		ES 2289316 T3	01-02-2008
		WO 2004035057 A1	29-04-2004
		HK 1078784 A1	09-11-2007
		IS 7825 A	26-04-2005
		JP 2006510605 T	30-03-2006
		KR 20050056238 A	14-06-2005
		MX PA05003808 A	08-06-2005
		NZ 539137 A	31-01-2008
		PT 1553950 E	26-09-2007
		UA 82492 C2	25-04-2008
		UY 28017 A1	30-04-2004
		ZA 200502874 A	22-02-2006



(51) International Patent Classification:

A61L 9/20 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/050928

(22) International Filing Date:

9 October 2008 (09.10.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/979,736 12 October 2007 (12.10.2007) US
61/089,118 15 August 2008 (15.08.2008) US

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

(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): BLYTH, John, David [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). DAY, Andrew, John [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB). LENNON, Kieran, James [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB).

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:
26 November 2009

(54) Title: ZIBOTENTAN COMPOSITION CONTAINING MANNITOL AND/OR MICROCRYSTALLINE CELLULOSE

(57) Abstract: A pharmaceutical composition which comprises N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)- 2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide (i.e. zibotentan or ZD4054) with mannitol and/or microcrystalline cellulose is described.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050928

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/495
ADD. A61K9/16

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/40681 A (ZENECA LTD [GB]) 19 December 1996 (1996-12-19) the whole document page 88, line 25 - page 89, line 1 claims 1,11 example 36	1,3, 5-13, 15-24
A	US 6 248 767 B1 (BLOK NATALIE [US] ET AL) 19 June 2001 (2001-06-19) the whole document column 57, lines 31-52 column 59, lines 47-58 column 60, lines 6-11 claim 1 ----- -/--	1-24

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

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 September 2009

Date of mailing of the international search report

01/10/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Luangkhot, Nathalie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2008/050928

120

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/122180 A1 (BOYLE FRANCIS T [GB] ET AL) 8 June 2006 (2006-06-08) the whole document claims 2,4 paragraphs [0088] - [0095] -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/050928

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9640681	A	19-12-1996	AT 209200 T 15-12-2001
		AU 715041 B2 13-01-2000	
		AU 5840396 A 30-12-1996	
		BR 9608611 A 11-05-1999	
		CA 2219742 A1 19-12-1996	
		CN 1192739 A 09-09-1998	
		CZ 9703887 A3 18-03-1998	
		DE 69617236 D1 03-01-2002	
		DE 69617236 T2 11-07-2002	
		DK 832082 T3 21-05-2002	
		EP 0832082 A1 01-04-1998	
		ES 2168487 T3 16-06-2002	
		HK 1005801 A1 20-12-2002	
		HR 960272 A2 31-08-1997	
		HU 9802300 A2 28-10-1999	
		IL 122464 A 23-05-2002	
		JP 11509175 T 17-08-1999	
		JP 3193058 B2 30-07-2001	
		NO 975700 A 05-12-1997	
		NZ 308619 A 28-01-2000	
		PL 324660 A1 08-06-1998	
		PT 832082 E 29-04-2002	
		SK 168097 A3 06-05-1998	
		TR 9701502 T1 21-03-1998	
		US 5866568 A 02-02-1999	
US 6248767	B1	19-06-2001	CZ 300859 B6 26-08-2009
			JP 2008208143 A 11-09-2008
			US 5783705 A 21-07-1998
US 2006122180	A1	08-06-2006	AT 369136 T 15-08-2007
			AU 2003269259 A1 04-05-2004
			BR 0315140 A 16-08-2005
			CA 2501959 A1 29-04-2004
			CN 1703224 A 30-11-2005
			DE 60315490 T2 08-05-2008
			DK 1553950 T3 15-10-2007
			EP 1553950 A1 20-07-2005
			ES 2289316 T3 01-02-2008
			WO 2004035057 A1 29-04-2004
			HK 1078784 A1 09-11-2007
			IS 7825 A 26-04-2005
			JP 2006510605 T 30-03-2006
			KR 20050056238 A 14-06-2005
			MX PA05003808 A 08-06-2005
			NZ 539137 A 31-01-2008
			PT 1553950 E 26-09-2007
			UA 82492 C2 25-04-2008
			UY 28017 A1 30-04-2004
			ZA 200502874 A 22-02-2006



No. 10-054830- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:16:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 121

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DI

☐

Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

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

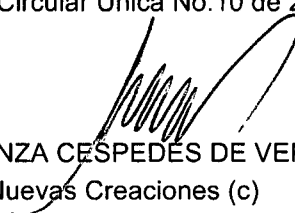
REFERENCIA	Radicación No.	10 054830
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050928
	Fecha inicio fase nacional	12/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>Nº 06642</u>

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

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

21 MAYO 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

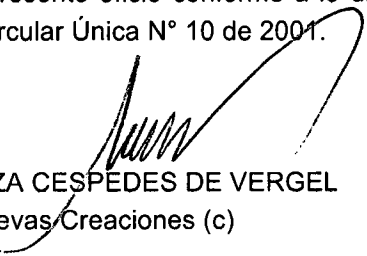
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 054830
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/050928
	Fecha inicio fase nacional	12/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 6 6 4 3

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez 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
Directora de Nuevas Creaciones (c)

21 MAYO 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11