

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-133022- -00000-0000

Fecha: 2013-05-30 16:39:52

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 5

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel. Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 30 de Mayo de 2012

P2013/000087

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-133022- 00000-0000

Fecha: 2013-05-30 16:39:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PETITORIO - FORMULARIO I

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000087

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2011/062837

Fecha Diciembre 01, 2011

Publicación Internacional No. WO 2012/075253 A3

Fecha Junio 07, 2012

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/16: A61P 35/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Diciembre 03, 2010

Enero 26, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/419,538

61/436,324

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____



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. 08-102.832



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



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



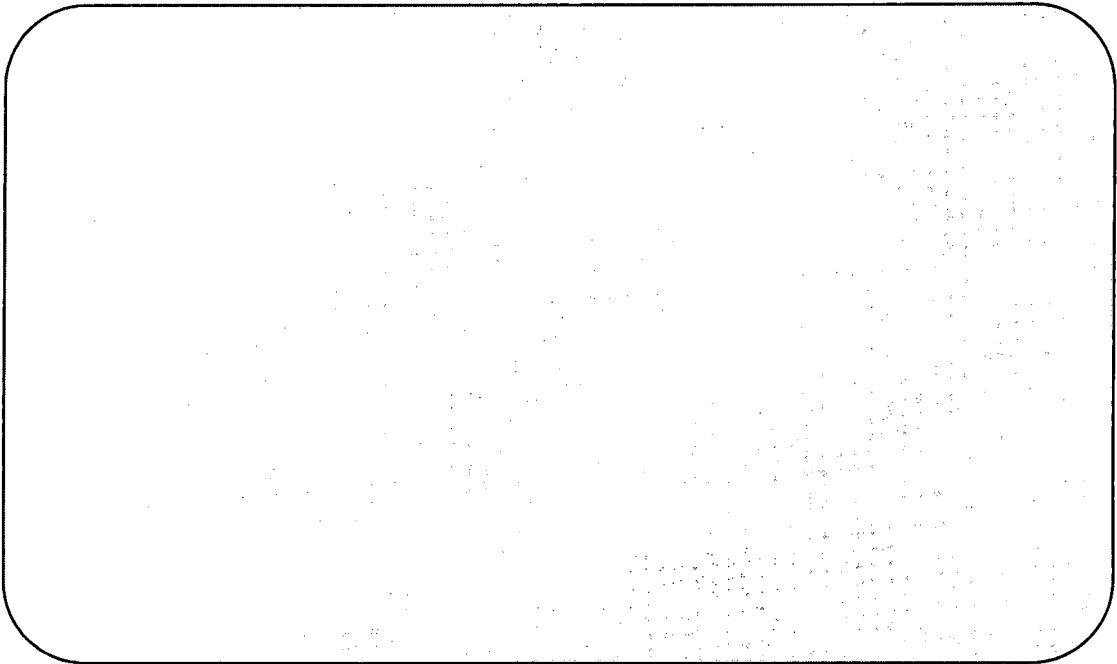
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

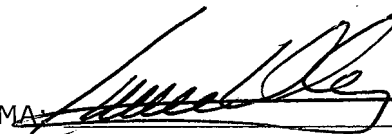


FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 99.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2011/062837

CAO, Yu

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

HACKL, Wolfgang;

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4002 Basel
Suiza
Nacionalidad: Austriaca

LI, Ping

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

LI, Shoufeng

Novartis Pharmaceuticals Corporation,
One Health Plaza, East Hanover,
New Jersey 07936-1080
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

MIRZA, Tahseen

14232 Arbor Forest Drive,
Apt. 2002, Rockville, Maryland 20850
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ZEHENDER, Hartmut

16A Rue du Winkel,
F-68210 Fulleren
Francia
Nacionalidad: Alemana

1

ZHU, Jiahao

Novartis Pharmaceuticals Corporation,

One Health Plaza, East Hanover,

New Jersey 07936-1080

Estados Unidos de América

Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

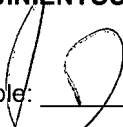
5

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0052806
		Bogotá D.C., Mayo 30 de 2013 - 16:26:38

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	558492992	29/05/2013	4.910.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
- *-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-133022- -00000-0000
Fecha: 2013-05-30 16:39:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5



No. 13-133022- -00000-0000

Fecha: 2013-05-30 16:39:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐
☐
☐
☐
☐

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 ☐

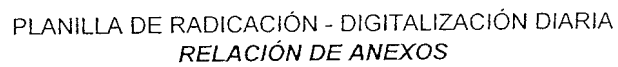
ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(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 ☐



Fecha: 2013 / 05 / 30
AAAA MM DD

2020

Radicador:

Planilla:

<i>Item</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Item</i>	<i>Soporte Documental</i>
~~7~~	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Anaxan ch

Pathy

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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



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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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



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

Certificación:

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

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

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



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

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

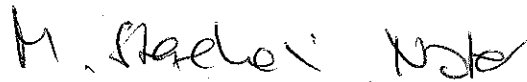
Attestation

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

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

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

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



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

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

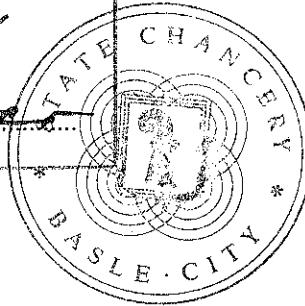
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer





- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2011/062837
- (22) **International Filing Date:**
1 December 2011 (01.12.2011)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/419,538 3 December 2010 (03.12.2010) US
61/436,324 26 January 2011 (26.01.2011) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** **CAO, Yu** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **HACKL, Wolfgang** [AT/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **LI, Ping** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **LI, Shoufeng** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **MIRZA, Tahseen** [US/US]; 14232 Arbor Forest Drive, Apt. 202, Rockville, Maryland 20850 (US). **ZEHENDER, Hartmut** [DE/FR]; 16A Rue du Winkel, F-68210 Fulleren (FR). **ZHU, Jiahao** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).
- (74) **Agent:** **RUECK, Sandra**; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).
- (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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
- Published:**
- *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) **Abstract:** The present invention relates to a pharmaceutical composition for the oral administration of a therapeutic compound of formula (I), which comprises granules that comprise at least therapeutic compound of formula (I) (see below), particularly 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile or 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof; at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E-TP-GS in an amount ranging from about 15 to about 80% by weight of the composition; and at least one a dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing. The present invention also relates to processes for making such pharmaceutical compositions; a kit comprising such pharmaceutical composition and the instructions provide that the pharmaceutical composition may be taken immediately to about thirty minutes after the consumption of food; and related uses and methods of treatment.



PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

Field of the Invention

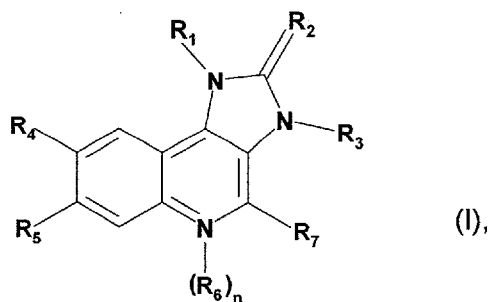
The present invention relates to a pharmaceutical composition for the oral administration of a therapeutic compound of formula (I), which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I) (see below), particularly 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile or 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof; at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E-TPGS in an amount ranging from about 15 to about 80% by weight of the composition; and at least one a dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing. The present invention also relates to processes for making such pharmaceutical compositions.

Background of the Invention

In normal cells, the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) is a regulator of multiple cellular functions, including protein synthesis and glucose metabolism, cell survival and growth, proliferation, cellular resilience and repair, cell migration, and angiogenesis. There is substantial evidence that in many tumors the PI3K signaling pathway is constitutively activated. Activation of the PI3K pathway via mutations in the catalytic subunit (PIK3CA) or inactivation of negative regulators (i.e., PTEN) results in constitutive signaling and oncogenicity. Deregulation of the PI3K pathway is established to be one of the most frequent occurrences in various human cancers, including but not limited to pancreatic cancer and breast cancer.

The specific imidazoquinoline derivative compounds of formula (I)

- 2 -



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n , R_6 and R_7 defined as set forth herein, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof, are dual phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors which may be used for the treatment of various proliferative disorders. These compounds and their preparation are disclosed in WO2006/122806. Such imidazoquinoline derivatives, such as 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile or 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one and pharmaceutically acceptable salts thereof, are proven to be effective dual PI3K/ mTOR inhibitors, e.g., WO2006/122806, WO2008/103636 and Maira *et al*, Mol. Cancer Ther., 7(7): 1851-1863 (July 2008) which display broad activity against a large panel of cultured human cancer cell lines.

There is a need to formulate the specific imidazoquinoline derivative compounds of formula (I), particularly 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile or 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one, or a tautomer or a pharmaceutically acceptable salt or a hydrate or solvate thereof, into pharmaceutical compositions, especially solid oral dosage forms, such that the therapeutic benefits of the compounds may be delivered to a patient in need thereof. Posing as a challenge to resolving this need is the physiochemical properties of such therapeutic compounds. The compounds of formula (I), particularly 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile and its pharmaceutically acceptable salt, have low permeability and strong pH-dependent solubility (approximately 0% solubility when the pH is higher than 3). These compounds are difficult to formulate and deliver (i.e., made bioavailable when ingested orally) and demonstrate a tendency to dissolve in the acidic conditions in the stomach and subsequently precipitate in the intestines under neutral pH conditions.

An objective of the present invention is to provide a pharmaceutical composition that can improve the dissolution and absorption of the therapeutic compound upon administration to a subject in need thereof. It is further an objective of the present invention to provide a pharmaceutical composition in the form of an oral dosage form that may be ingested by a patient.

Surprisingly, it has been discovered that the pharmaceutical compositions of the present invention unexpectedly achieved significant improvement in the dissolution and the absorption of the therapeutic compound upon administration of the therapeutic compound to a subject in need thereof. It has further been discovered that the pharmaceutical compositions of the present invention can be formulated to have supersaturation upon acid-to-neutral pH transition in the gastrointestinal tract and into an oral dosage form which can be safely ingested by a subject in need thereof.

Summary of the Invention

The present invention relates to a pharmaceutical composition for the oral administration of a therapeutic compound of formula (I), as defined below, which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing. The pharmaceutical composition may optionally further comprise pharmaceutically acceptable disintegrants, binders, lubricants, glidants, fillers, diluents, colorants, flavours or preservatives.

In a preferred embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition of the present invention is a supersaturation system.

The therapeutic compound of formula (I), particularly COMPOUND A or COMPOUND B, is present in an amount ranging from about 1 to about 99%, preferably from about 30 to about 60%, and even more preferably from about 35% to about 60%.

- 4 -

The Vitamin E TPGS is present in the pharmaceutical composition in an amount ranging from about 15 to about 80% by weight of the composition, e.g., from about 15 to about 45%, from about 15 to about 35%, or from about 30% to 45%.

The dissolution enhancing agent is present in the pharmaceutical composition in an amount ranging from about 1 to about 15% by weight of the composition, e.g., from about 1% to about 10%, e.g., from about 4% to about 8%, e.g. from about 4% to about 7%.

The present invention further relates to a process for making a pharmaceutical composition of the present invention by forming said granules by melt granulation and then formulating said granules into an oral dosage form.

The present invention further relates to an oral dosage form comprising the pharmaceutical composition of the present invention.

The present invention further relates to the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative diseases.

The present invention further relates to the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a mTOR kinase dependent disease.

The present invention further relates to kit comprising (a) an oral pharmaceutical composition which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, and (b) written instructions, wherein such written instructions provide that such oral pharmaceutical composition may be taken between thirty minutes prior to the consumption of food until about two hours after the consumption of food. Preferably, said written instructions provide that such oral pharmaceutical composition may be taken immediately to about thirty minutes after the consumption of food.

The present invention further relates to the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one

- 5 -

non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the pharmaceutical composition to a subject in the fasted state.

The present invention further relates to the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the compound of formula (I) to a subject without food.

The present invention further relates to a method of treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention comprising a therapeutically effective amount of the compound of formula (I) with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the pharmaceutical composition to a subject without food.

The present invention further relates to a method of treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention comprising a therapeutically effective amount of the compound of formula (I) with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the compound of formula (I) to a subject without food.

Brief Description of the Drawings

The accompanying drawings, which are incorporated in and constitutes a part of the specification, illustrates exemplary embodiments of the present invention.

FIG. 1 shows a chart showing the dissolution profile for six different pharmaceutical compositions in capsule dosage forms. Each capsule included Compound A and the non-ionic surfactant Vitamin E TPGS in a ratio of 2:2. Four of the six capsules additionally include either 25 mg, 45 mg, 100 mg or 50 mg of PEG3350, and the capsule including 50 mg of PEG3350 additionally included 50 mg of crospovidone. The capsules are placed in 900 mL of 0.1N HCl (pH 1.2) using USP Apparatus II rotating at 100 rpm and at 37°C. The chart shows that the capsule containing both Vitamin E TPGS and PEG3350 achieves faster dissolution than the comparable capsule containing Vitamin E TPGS alone.

FIG. 2 shows a graph showing the results from the 2-Step Dissolution Test conducted to compare the dissolution profile for Compound A alone, Formulation Variant 1 and Formulation Variant 2 as described herein.

Capsules containing either Compound A alone, Formulation Variant 1 or Variant 2 are placed in 900 mL of pH 2 HCl and then stirred in a USP Apparatus II rotating at 50 rpm for 10 to 100 minutes (with fast stir from about minute 60 to minute 90). At approximately the 100 minute time point, this medium is adjusted to pH 6.8 and to a volume of 1000 ml and then stirred in a USP Apparatus II rotating at 50 rpm. Samples are filtered using a 100 μ m Varian full flow filter and analyzed by UV.

FIG. 3 shows graphs showing the preliminary results from the study of patients having metastatic/ advanced solid tumors and treated with 800 mg of Compound A. Patients were treated with either a SDS capsule or SDS sachet formulated in accordance with the present invention. The graphs show that the variability in total mean drug exposure for the SDS sachet is less than the variability seen for the SDS capsule.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a pharmaceutical composition for the oral administration of a therapeutic compound of formula (I) which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount

- 7 -

ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing. The pharmaceutical composition may optionally further comprise pharmaceutically acceptable disintegrants, binders, lubricants, glidants, fillers, diluents, colorants, flavours and preservatives.

As used herein the term "pharmaceutical composition" means a physical mixture containing a therapeutic compound to be administered to a mammal, e.g., a human in order to prevent, treat or control a particular disease or condition affecting the mammal. The term "pharmaceutical composition" as used herein, for example, also encompasses an intimate physical mixture formed at high temperature and pressure.

As used herein the term "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions and/or dosage forms, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of mammals, especially humans, without excessive toxicity, irritation, allergic response and other problem complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

As used herein the term "therapeutic compound" means any compound, substance, drug, medicament, or active ingredient having a therapeutic or pharmacological effect, and which is suitable for administration to a mammal, e.g., a human, in a composition that is particularly suitable for oral administration. Particularly useful as therapeutic compounds in the present invention are 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile and its monotosylate salt (COMPOUND A) and 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one (COMPOUND B) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" refers to an amount or concentration which is effective in reducing, eliminating, treating, preventing or controlling the symptoms of a disease or condition affecting a mammal. The term "controlling" is intended to refer to all processes wherein there may be slowing, interrupting, arresting or stopping of the progression of the diseases and conditions affecting the mammal. However, "controlling" does not necessarily indicate a total elimination of all disease and condition symptoms.

As used herein, the term "immediate release" refers to the rapid release of the majority of the therapeutic compound, e.g., greater than about 50%, about 60%, about 70%, about 80%, or about 90%, within a relatively short time, e.g., within 100 minutes, 60 minutes, 40 minutes, or 30 minutes after oral ingestion. The particular immediate release conditions for a specific therapeutic compound will be recognized or known by one of ordinary skill in the art.

As used herein the term "treatment" includes prophylactic (preventive) and therapeutic treatment as well as the delay of progression of a disease or disorder. The term "delay of progression" as used herein means administration of the pharmaceutical composition to patients being in a pre-stage or in an early phase of the proliferative disease to be treated, in which patients for example a pre-form of the corresponding disease is diagnosed or which patients are in a condition, e.g. during a medical treatment or a condition resulting from an accident, under which it is likely that a corresponding disease will develop.

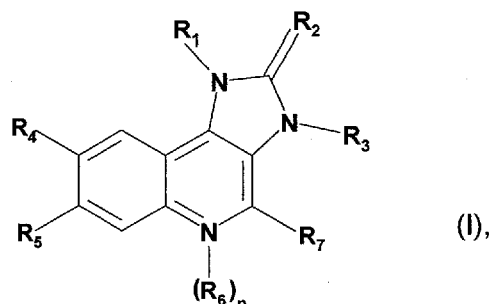
As used herein, the term "administered with food" refers to, for example, any food product, solid or liquid, with caloric content. Preferably the food is a solid food with sufficient bulk and fat content that it is not rapidly dissolved and absorbed in the stomach. The dosage of the compound of formula (I) may be administered to a subject, for example, between thirty (30) minutes prior to eating food to about two (2) hours after consumption. Preferably, administration of a compound of formula (I) may occur immediately after consuming food up to about thirty (30) minutes after consumption.

As used herein, the term "without food" or "fasted" refers to, for example, the condition of not having consumed solid food for about or greater than one (1) hour prior to until about or greater than two (2) hours after such consumption.

In a preferred embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition of the present invention is a supersaturation system. The term "supersaturated system" refers to a system which has a greater concentration of the active ingredient compound in solution than would exist at equilibrium.

WO2006/122806 describes imidazoquinoline derivatives, which have been described to inhibit the activity of lipid kinases, such as PI3-kinases. Specific imidazoquinoline derivatives which are suitable for the present invention, their preparation and suitable pharmaceutical

compositions containing the same are described in WO2006/122806 and include compounds of formula (I)



wherein

R₁ is naphthyl or phenyl wherein said phenyl is substituted by one or two substituents independently selected from the group consisting of Halogen; lower alkyl unsubstituted or substituted by halogen, cyano, imidazolyl or triazolyl; cycloalkyl; amino substituted by one or two substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkyl sulfonyl, lower alkoxy and lower alkoxy lower alkylamino; piperazinyl unsubstituted or substituted by one or two substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl and lower alkyl sulfonyl; 2-oxo-pyrrolidinyl; lower alkoxy lower alkyl; imidazolyl; pyrazolyl; and triazolyl;

R₂ is O or S;

R₃ is lower alkyl;

R₄ is pyridyl unsubstituted or substituted by halogen, cyano, lower alkyl, lower alkoxy or piperazinyl unsubstituted or substituted by lower alkyl; pyrimidinyl unsubstituted or substituted by lower alkoxy; quinolinyl unsubstituted or substituted by halogen; quinoxalinyl; or phenyl substituted with alkoxy

R₅ is hydrogen or halogen;

- 10 -

n is 0 or 1;

R₆ is oxido;

with the proviso that if n=1, the N-atom bearing the radical R₆ has a positive charge;

R₇ is hydrogen or amino;

or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof.

The radicals and symbols as used in the definition of a compound of formula (I) have the meanings as disclosed in WO2006/122806 which publication is hereby incorporated into the present application by reference.

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have within the context of this disclosure the following meanings, unless otherwise indicated:

The prefix "lower" denotes a radical having up to and including a maximum of 7, especially up to and including a maximum of 4 carbon atoms, the radicals in question being either linear or branched with single or multiple branching.

Where the plural form is used for compounds, salts, and the like, this is taken to mean also a single compound, salt, or the like.

In a preferred embodiment, "alkyl" has up to a maximum of 12 carbon atoms and is especially lower alkyl.

"Lower alkyl" is preferably alkyl with from and including 1 up to and including 7, preferably from and including 1 to and including 4, and is linear or branched; preferably, lower alkyl is butyl, such as n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, propyl, such as n-propyl or isopropyl, ethyl or preferably methyl.

"Cycloalkyl" is preferably cycloalkyl with from and including 3 up to and including 6 carbon atoms in the ring; cycloalkyl is preferably cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

- 11 -

Alkyl which is substituted by halogen is preferably perfluoro alkyl such as trifluoromethyl.

Halogen is especially fluorine, chlorine, bromine, or iodine, especially fluorine, chlorine, or bromine.

In view of the close relationship between the novel compounds in free form and those in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the novel compounds, any reference to the free compounds hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to the corresponding salts, as appropriate and expedient.

Salts are formed, for example, as acid addition salts, preferably with organic or inorganic acids, from compounds of formula (I) with a basic nitrogen atom, especially the pharmaceutically acceptable salts. Suitable inorganic acids are, for example, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic acids are, for example, carboxylic, phosphonic, sulfonic or sulfamic acids, for example acetic acid, propionic acid, octanoic acid, decanoic acid, dodecanoic acid, glycolic acid, lactic acid, fumaric acid, succinic acid, malonic acid, adipic acid, pimelic acid, suberic acid, azelaic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, amino acids, such as glutamic acid or aspartic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, cyclohexanecarboxylic acid, adamantanecarboxylic acid, benzoic acid, salicylic acid, 4-aminosalicylic acid, phthalic acid, phenylacetic acid, mandelic acid, cinnamic acid, methane- or ethane-sulfonic acid, 2-hydroxyethanesulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, benzenesulfonic acid, 4-toluenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 1,5-naphthalene-disulfonic acid, 2- or 3-methylbenzenesulfonic acid, methylsulfuric acid, ethylsulfuric acid, dodecylsulfuric acid, N-cyclohexylsulfamic acid, N-methyl-, N-ethyl- or N-propyl-sulfamic acid, or other organic protonic acids, such as ascorbic acid. Preferably, the salt formed is the 4-toluenesulfonic acid.

For isolation or purification purposes it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds are employed (where applicable in the form of pharmaceutical preparations), and these are therefore preferred.

A preferred compound of the present invention is a compound which is specifically described in WO2006/122806. A very preferred compound of the present invention is 2-methyl-

2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile and its monotosylate salt (COMPOUND A). The synthesis of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile and its monotosylate salt are for instance described in WO2006/122806, which is hereby incorporated in its entirety hereto, as Example 7 and Example 152-3 respectively. Another very preferred compound of the present invention is 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one (COMPOUND B). The synthesis of 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one is for instance described in WO2006/122806 as Example 86.

The therapeutic compound(s) is present in the pharmaceutical compositions of the present in a therapeutically effective amount or concentration. Such a therapeutically effective amount or concentration is known to a physician, clinician or veterinarian of ordinary skill in the art as the amount or concentration varies with the therapeutic composition being used and the indication which is addressed. The therapeutically effective amount or concentration of the therapeutic compound further depends upon a variety of additional factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound employed. A physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter or arrest the progress of the condition. Optimal precision in achieving concentration of drug within the range that yields efficacy requires a regimen based on the kinetics of the drug's availability to target sites. This involves a consideration of the distribution, equilibrium, and elimination of the therapeutic compound.

For example, the dose of the therapeutic compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for a person of approximately 70 kg body weight will be in the range from about 3 mg to approximately 5 g, from approximately 10 mg to approximately 1.5 g, preferably from approximately 100 mg to about 1600 mg per person, preferably from approximately 800 mg to about 1600 mg per person, preferably from about 800 mg to about 1400 mg per person, preferably from about 100 mg to about 1000 mg per person per day, or about 200 mg to about 400 mg per person per day, divided preferably into 1 to 3 single doses which may, for example, be of the same size. Usually, children receive half of the adult dose.

- 13 -

In one embodiment, the therapeutic compound of formula (I) in the pharmaceutical composition is crystalline. Preferably, the pharmaceutical composition includes a crystalline form of COMPOUND A.

In accordance with the present invention, the therapeutic compound of formula (I), particularly COMPOUND A or COMPOUND B, is present in an amount ranging from about 1 to about 99%, preferably from about 30 to about 60%, and even more preferably from about 35% to about 60%.

The non-ionic surfactant Vitamin E-TPGS (water soluble D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate) is an amphipathic excipient which is a water soluble derivative of natural-source vitamin E. These include, e.g. those with a polymerisation number of approximately 1000, which is commercially available from Eastman Fine Chemicals Kingsport, Tex., USA. In addition to serving as a source of water-soluble vitamin E, vitamin E TPGS has been suggested for use as a hydrophilic non-ionic surfactant that can be used emulsifier, solubilizer, and bioavailability enhancer. The non-ionic surfactant Vitamin E-TPGS used in the present invention is believed to assist in the reduction or inhibition of the precipitation of the compound of formula (I).

Vitamin E TPGS, or PEGylated vitamin E, is a vitamin E derivative in which polyethylene glycol subunits are attached by a succinic acid diester at the ring hydroxyl of the vitamin E molecule. Vitamin E TPGS. Various chemical derivatives of vitamin E TPGS including ester and ether linkages of various chemical moieties are included within the definition of vitamin E TPGS.

Particularly preferred are D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate (Vitamin E TPGS) derivatives with PEG molecular weights between about 500 and 6000 Da. In a preferred embodiment, the Vitamin E TPGS used in accordance with the present invention is D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (Vitamin E TPGS, tocopherlosan).

In accordance with the present invention, the Vitamin E TPGS is present in the pharmaceutical composition in an amount ranging from about 15 to about 80% by weight of the composition, e.g., from about 15 to about 45%, from about 15 to about 35%, or from about 30%

- 14 -

to 45%. In one embodiment, the Vitamin E TPGS is present in the composition from about 15 to about 35% to produce a pharmaceutical composition having substantially uniform particle size distribution.

The dissolution enhancing agent of the present invention is selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide, and any combination of the foregoing.

In the preferred embodiment, the dissolution enhancing agent is PEG which is the polymer of ethylene oxide that conforms generally to the formula $H(OCH_2CH_2)_nOH$ in which n represents the average molecular weight of the polymer.

The types of PEG useful in the present invention can be categorized by its state of matter, i.e., whether the substance exists in a solid or liquid form at room temperature and pressure. As used herein, "liquid PEG" refers to PEG having a molecular weight such that the substance is in a liquid or semi-liquid state at room temperature and pressure. For example, PEG having a molecular weight ranging between 100 and below 950 are liquid PEG. Such PEGs include, but are not limited to PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 and PEG 800.

As used herein, "solid PEG" refers to PEG having a molecular weight such that the substance is in a solid state at room temperature and pressure. For example, PEG having a molecular weight ranging between 950 and 10,000 is a solid PEG. Such PEGs include, but are not limited to PEG 1000, PEG 1550, PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 or PEG 8000. Particularly useful solid PEGs are those having a molecular weight between 1,450 and 8,000. Especially useful as a solid PEG are PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 8000, derivatives thereof and mixtures thereof. PEGs of various molecular weights are commercially-available as the CARBOWAX SENTRY series from Dow Chemicals (Danbury, CT).

Polyethylene oxide ("PEO") which has an identical structure to PEG but for chain length and end groups are also suitable for use in the present invention. Various grades of PEO are commercially available as POLYOX from Dow Chemicals. PEO, for example, has a molecular weight ranging from about 100,000 to 7,000,000. The dissolution enhancing agent in the present invention can comprise PEG, PEO, and any combinations of the foregoing.

In the preferred embodiment, the dissolution enhancing agent is a solid PEG. Most preferred is a solid PEG that is PEG3350.

In an alternative exemplary embodiment, the dissolution enhancing agent of the carrier consists of a single dissolution enhancing agent, e.g., a solid PEG, e.g., PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000 and PEG 8000. For example, if the pharmaceutical composition comprises PEG3350, the pharmaceutical composition would contain no other dissolution enhancing agent.

In yet another alternative exemplary embodiment, the dissolution enhancing agent of the carrier consists of a mixture of solid PEGs. For example, the dissolution enhancing agent comprises PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 8000, derivatives thereof and any combinations and mixtures thereof.

In accordance with the present invention, the dissolution enhancing agent is present in the pharmaceutical composition in an amount ranging from about 1 to about 15% by weight of the composition, e.g., from about 1% to about 10%, e.g., from about 4% to about 8%, e.g. from about 4% to about 7%.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition is an immediate-release composition.

The present invention further relates to a process for making a pharmaceutical composition of the present invention by forming said granules by melt granulation and then formulating said granules into an oral dosage form.

As used herein, the term "melt granulation" refers to the following compounding process that comprises the steps of:

(a) forming a mixture of a therapeutic compound of formula (I) with at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TP GS, and at least one dissolution enhancing agent selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide, and any combination of the foregoing,

(b) granulating the mixture using an extruder or other suitable equipment, for example a jacketed high shear mixer, while heating the mixture to a temperature above the softening temperature of the non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS; as used herein, the "softening temperature" refers to the temperature at which the non-ionic surfactant experiences a change in the rate of viscosity decrease as a function of temperature; and

(c) cooling the granules to room temperature, for example, at a controlled rate.

The heating and mixing of the compound of formula (I) with at least surfactant that is Vitamin E TPGS, and at least one dissolution enhancing agent selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide, and any combination of the foregoing to form melt granulated granules may be accomplished, e.g., by the use of fluidized bed granulator or a vessel supplied with high-shear mixing means. The Vitamin E TPGS is present in the pharmaceutical composition from about 15 to about 80% by weight of the composition, e.g., from about 15 to about 45%, from about 15 to about 35%, or from about 30% to 45%. The dissolution enhancing agent is present in the pharmaceutical composition from about 1 to about 15% by weight of the composition, e.g., from about 1% to about 10%, e.g., from about 4% to about 8%, e.g. from about 4% to about 7%. The compound of formula (I), particularly COMPOUND A or COMPOUND B, may be present in an amount from about 1 to about 99%, preferably from about 30 to about 60%, and even more preferably from about 35% to about 60%.

Useful for effecting the melt granulation process is an extruder. In general, an extruder includes a rotating screw(s) within a stationary barrel with a die located at one end of the barrel. Along the entire length of the screw, distributive mixing of the materials (e.g., the therapeutic compound, release retarding material, and any other needed excipients) is provided by the rotation of the screw(s) within the barrel. Conceptually, the extruder can be divided into at least three sections: a feeding section; a heating section and a metering section. In the feeding section, the raw materials are fed into the extruder, e.g. from a hopper. The raw materials can be directly added to the hopper without the need of a solvent. In the heating section, the raw materials are heated to a temperature greater than the softening temperature of the release retarding material. After the heating section is a metering section in which the mixed materials are extruded through a die into a particular shape, e.g., granules or noodles, and further milled to form granules. Types of extruders particularly useful in the present invention are single-, twin- and multi-screw extruders, optionally configured with kneading paddles. Any type of mill

as known by one of ordinary skill may be used in the present invention, for example a Frewitt hammer mill using 2 mm screen with a rate of 2000 rpm.

To make the pharmaceutical compound of the present invention, the therapeutic compound of formula (I) and the non-ionic surfactant Vitamin E TPGS are blended in a ratio in the range about 1: 10 to about 10: 1, e.g., 1:1, 1:2, 1: 9, 2:6, or 3:2. Preferably, the ratio is in the range of about 1:1 or 1:2.

Mixing of the components can take place during or after heating. For example, the components may be either mixed first and then melted or simultaneously mixed and melted.

In one embodiment, the process of the present invention comprises the steps of (a) combining or mixing the total amount of the therapeutic compound of formula (I), the non-ionic surfactant Vitamin E TPGS, and the dissolution enhancing agent selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, (b) granulating the mixture using an extruder or other suitable equipment, for example a jacketed high shear mixer, while heating the mixture to a product temperature below the melting point (about 38°C to about 41°C) of the Vitamin E TPGS; and (c) cooling the granules to room temperature, for example, at a controlled rate.

In a further embodiment, the process of the present invention comprises the steps of (a) dividing the total amount of the non-ionic surfactant Vitamin E TPGS into a first portion and a second portion, (a) combining or mixing the total amount of the therapeutic compound of formula (I), the first portion of the non-ionic surfactant Vitamin E TPGS, and the total amount of the the dissolution enhancing agent selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, (b) granulating the mixture using an extruder or other suitable equipment, for example a jacketed high shear mixer, while slowly adding the second portion of the non-ionic surfactant Vitamin E TPG to the mixture and maintaining a product temperature below about 38°C, and (c) cooling the granules to room temperature, for example, at a controlled rate. One of ordinary skill in the art will be able to determine the appropriate amount of Vitamin E TPGS for the first portion and second portion. Preferably, the second portion of the non-ionic surfactant is initially heated to a temperature ranging from about 50°C to about 70°C.

The mixture is heated during granulation to a temperature below the melting temperature of the Vitamin E TPGS, which is about 38°C to about 41°C. The temperature of the mixture itself is referred to as "product temperature". Preferably, the product temperature is maintained below about 38°C during granulation.

After cooling, the granules may be milled and subsequently screened through a sieve. Suitable particle sizes for the granules include but are not limited to the range between about 0.2 to about 3 mm, about 0.5 to about 2.5 mm, about 1 to about 2 mm, or about 1.25 to about 2 mm. Once the melt granulated granules are obtained, the granules may be formulated into a solid oral dosage form (e.g., tablets, pills, lozenges, caplets, capsules or sachets) or a liquid oral dosage form (e.g., drinks, solutions or beverages). Preferably, the granules are formulated into a capsule or sachet. The granules may be filled into a capsule or sachet manually. The granules may alternatively be filled into capsules using a Zinazi encapsulator.

The present invention further relates to a oral dosage form comprising the pharmaceutical composition of a therapeutic compound of formula (I), which comprises granules that comprise at least therapeutic compound of formula (I) (see below), particularly 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile or 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof; at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E-TPGS in an amount ranging from about 15 to about 80% by weight of the composition; and at least one a dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing. The oral dosage forms useful for the present invention include both solid or liquid dosage forms. Examples of suitable solid oral dosage forms include but are not limited to tablets, pills, lozenges, caplets, capsules or sachets. Examples of suitable liquid dosage forms include but are not limited to drinks, solutions or beverages.

In the preferred embodiment, the oral dosage form is a solid oral dosage form. Preferably, the oral dosage form is a capsule or sachet. In accordance with the present invention, the pharmaceutical composition may be packaged in single or multiple dose sachets to be dissolved within the mouth, under the tongue, or are formulated in form of a tablet.

A tablet may be used as a suitable oral dosage form. After the granules are cooled and sieved, the mixture may be further blended, e.g. through a V-blender and subsequently compressed or molded into a monolithic tablet. The tablet can be optionally coated with a functional or non-functional coating as known in the art. Examples of coating techniques include, but are not limited to, sugar coating, film coating, microencapsulation and compression coating. Types of coating include, but are not limited to enteric coatings, sustained release coatings, and controlled release coating.

Any capsule as known in the art may be used to encapsulate the pharmaceutical composition of the present invention. An example of such capsule is hard gelatin capsules, for example CONI-SNAP manufactured by Capsugel of Morris Plains, N.J. Suitable sizes for such capsules include, but are not limited to size Nos. 00 through 5.

Any sachet as known in the art may be used as the dosage form for the pharmaceutical composition of the present invention. An example of such sachet is the MONUROL (fosfomycin tromethamine) sachet manufactured by Zambon Switzerland Ltd..

Any liquid or semi-liquid drink/ food which can be safely consumed by the subject can be used to administer the pharmaceutical composition of the present invention. One of ordinary skill would understand how to calculate and administer the proper dosage of the compound of formula (I) in such liquid or semi-liquid drink/ food. In such embodiment, the granules of the pharmaceutical composition may be mixed into a liquid drink (e.g., water, milk, or a soda) or a semi-liquid food (e.g., yogurt).

The oral dosage forms of the present invention may optionally further comprise additional conventional excipients used for pharmaceuticals. Examples of such excipients include, but are not limited to, disintegrants, binders, lubricants, glidants, stabilizers, and fillers, diluents, colorants, flavours and preservatives. One of ordinary skill in the art may select one or more of the aforementioned excipients with respect to the particular desired properties of the solid oral dosage form by routine experimentation and without any undue burden. The amount of each excipient used may vary within ranges conventional in the art. The following references which are all hereby incorporated by reference disclose techniques and excipients used to formulate oral dosage forms. See *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th edition,

Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); and *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).

These optional additional conventional excipients may be incorporated into the oral dosage form either by incorporating the one or more conventional excipients into the initial mixture before or during melt granulation or by combining the one or more conventional excipients with the granules in the oral dosage form. In the latter embodiment, the combined mixture may be further blended, e.g., through a V-blender, and subsequently compressed or molded into a tablet, for example a monolithic tablet, encapsulated by a capsule, or filled into a sachet.

Examples of pharmaceutically acceptable disintegrants include, but are not limited to, starches; clays; celluloses; alginates; gums; cross-linked polymers, e.g., cross-linked polyvinyl pyrrolidone or crospovidone, e.g., POLYPLASDONE XL from International Specialty Products (Wayne, NJ); cross-linked sodium carboxymethylcellulose or croscarmellose sodium, e.g., AC-DI-SOL from FMC; and cross-linked calcium carboxymethylcellulose; soy polysaccharides; and guar gum. The disintegrant may be present in an amount from about 0% to about 10% by weight of the composition. In one embodiment, the disintegrant is present in an amount from about 0.1% to about 5% by weight of composition.

Examples of pharmaceutically acceptable binders include, but are not limited to, starches; celluloses and derivatives thereof, for example, microcrystalline cellulose, e.g., AVICEL PH from FMC (Philadelphia, PA), hydroxypropyl cellulose hydroxyethyl cellulose and hydroxypropylmethyl cellulose METHOCEL from Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sucrose; dextrose; corn syrup; polysaccharides; and gelatin. The binder may be present in an amount from about 0% to about 50%, e.g., 2-20% by weight of the composition.

Examples of pharmaceutically acceptable lubricants and pharmaceutically acceptable glidants include, but are not limited to, colloidal silica, magnesium trisilicate, starches, talc, tribasic calcium phosphate, magnesium stearate, aluminum stearate, calcium stearate, magnesium carbonate, magnesium oxide, polyethylene glycol, powdered cellulose and microcrystalline cellulose. The lubricant may be present in an amount from about 0% to about 10% by weight of the composition. In one embodiment, the lubricant may be present in an amount from about 0.1% to about 1.5% by weight of composition. The glidant may be present in an amount from about 0.1% to about 10% by weight.

Examples of pharmaceutically acceptable fillers and pharmaceutically acceptable diluents include, but are not limited to, confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, sorbitol, sucrose and talc. The filler and/or diluent, e.g., may be present in an amount from about 0% to about 80% by weight of the composition.

The utility of all the pharmaceutical compositions of the present invention may be observed in standard clinical test, for example, known indications of drug dosages giving therapeutically effective blood levels of the therapeutic compound; for example using dosages in the range from about 3 mg to approximately 5 g, from approximately 10 mg to approximately 1.5 g, preferably from approximately 100 mg to about 1600 mg per person, preferably from approximately 800 mg to about 1600 mg per person, preferably from about 800 mg to about 1400 mg per person, preferably from about 100 mg to about 1000 mg per person per day, or about 200 mg to about 400 mg per person per day, divided preferably into 1 to 3 single doses which may, for example, be of the same size.

The pharmaceutical compositions of the present invention are useful for the treatment of a proliferative disease, particularly a proliferative disease which responds to inhibition of lipid kinases and/or PI3kinase-related protein kinases, selected from a benign or malignant tumor, carcinoma of the brain, kidney, liver, adrenal gland, bladder, breast, stomach, gastric tumors, ovaries, colon, rectum, prostate, pancreas, lung, vagina or thyroid, sarcoma, glioblastomas, multiple myeloma or gastrointestinal cancer, especially colon carcinoma or colorectal adenoma or a tumor of the neck and head, an epidermal hyperproliferation, endometrial cancer, psoriasis, prostate hyperplasia, a neoplasia, a neoplasia of epithelial character, lymphomas, a mammary carcinoma or a leukemia. Other diseases include Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease and Bannayan-Zonana syndrome, or diseases in which the PI3K/PKB pathway is aberrantly activated. Additional diseases which may be treated with the pharmaceutical composition of the present invention are disclosed in WO2006/122806, which is hereby incorporated by reference. Most preferably, the disease treated is a proliferative disease which response to inhibition of the PI3 kinase.

The pharmaceutical compositions of the present invention may further be useful for the treatment of those mTOR kinase dependent diseases disclosed in WO2008/103636, which is

hereby incorporated by reference. Syndromes with an established or potential molecular link to dysregulation of mTOR kinase activity are, for instance, described in "K. Inoki et al.; Disregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease, *Nature Genetics*, vol 37, 19-24"; "D.M. Sabatini; mTOR and cancer: insights into a complex relationship, *Nature Reviews*, vol. 6, 729-734"; and in "B.T. Hennessy et al.; Exploiting the PI3K/Akt pathway for cancer drug discovery, *Nature Reviews*, vol. 4, 988-1004", which all are, including the referenced cited therein, hereby incorporated into the present application by reference, and are as follows: Organ or tissue transplant rejection, e.g. for the treatment of recipients of e.g. heart, lung, combined heart-lung, liver, kidney, pancreatic, skin or corneal transplants; graft-versus-host disease, such as following bone marrow transplantation; restenosis tuberous sclerosis; lymphangi leiomyomatosis; retinitis pigmentosa; autoimmune diseases including encephalomyelitis, insulin-dependent diabetes mellitus, lupus, dermatomyositis, arthritis and rheumatic diseases; steroid-resistant acute lymphoblastic leukaemia; fibrotic diseases including scleroderma, pulmonary fibrosis, renal fibrosis, cystic fibrosis; pulmonary hypertension; immunomodulation; multiple sclerosis; VHL syndrome; Carney complex; familial adenomatous polyposis; juvenile polyposis syndrome; birt-Hogg-Duke syndrome; familial hypertrophic cardiomyopathy; Wolf-Parkinson-White syndrome; neurodegenerative disorders such as Parkinson's, Huntington's, Alzheimer's and dementias caused by tau mutations, spinocerebellar ataxia type 3, motor neuron disease caused by SOD1 mutations, neuronal ceroid lipofuscinoses/Batten disease (pediatric neurodegeneration); wet and dry macular degeneration; muscle wasting (atrophy, cachexia) and myopathies such as Danon's disease; bacterial and viral infections including M. tuberculosis, group A streptococcus, HSV type I, HIV infection; neurofibromatosis including neurofibromatosis type 1; Peutz-Jeghers syndrome or further any combinations thereof.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be administered in an amount sufficient to provide to provide a AUC of about 200 to about 70,000 ng*h/mL of the compound of formula (I), or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof, in the subject's plasma. In other such embodiments, the amount administered is sufficient to provide an AUC of about 500 to 43,000 ng*h/mL in the subjects plasma. In other such embodiments, the AUC is about 1,000 to 21,000 ng*h/mL in the subject's plasma.

The pharmaceutical compositions of the present inventions of the invention may be in a capsule or sachet sufficient to provide an AUC of about 200 to about 70,000 ng*h/mL of the compound of formula (I), or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof, in a subject's plasma after administration to the subject. In other such embodiments, the amount administered is sufficient to provide an AUC of about 500 to 43,000 ng*h/mL in the subjects plasma. In other such embodiments, the AUC is about 1,000 to 21,000 ng*h/mL in the subject's plasma.

The pharmaceutical compositions of the present inventions may also be in a sachet sufficient to provide at least an AUC of about 400 to about 15,000 ng*h/mL of the compound of formula (I), or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof, in the subject's plasma after administration to the subject.

The present invention further relates to a method of treatment of a subject suffering from a disease, condition or disorder treatable with a therapeutic compound of formula (I) comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of the present invention to a subject in need of such treatment. The diseases and pharmacokinetic attributes described above are further embodiments of this aspect of the present invention and incorporated herein by reference.

Additionally, the present invention relates to the use of a pharmaceutical composition of the present invention comprising a compound of formula (I), particularly COMPOUND A or COMPOUND B, in the manufacture of a medicament for the treatment of a proliferative disease selected from a benign or malignant tumor, carcinoma of the brain, kidney, liver, adrenal gland, bladder, breast, stomach, gastric tumors, ovaries, colon, rectum, prostate, pancreas, lung, vagina or thyroid, sarcoma, glioblastomas, multiple myeloma or gastrointestinal cancer, especially colon carcinoma or colorectal adenoma or a tumor of the neck and head, an epidermal hyperproliferation, endometrial cancer, psoriasis, prostate hyperplasia, a neoplasia, a neoplasia of epithelial character, lymphomas, a mammary carcinoma or a leukemia, Cowden syndrome, Lhermitte-Dudos disease, Bannayan-Zonana syndrome, or diseases in which the PI3K/PKB pathway is aberrantly activated. The present invention further relates to the use of a pharmaceutical composition of the present invention comprising a compound of formula (I),

particularly COMPOUND A or COMPOUND B, in the manufacture of a medicament for the treatment of a mTOR kinase dependent disease as defined in WO2008/103636.

The present invention further relates to kit comprising (a) an oral pharmaceutical composition which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, and (b) written instructions, wherein such written instructions provide that such oral pharmaceutical composition may be taken between thirty minutes prior to the consumption of food until about two hours after the consumption of food. Preferably, said written instructions provide that such oral pharmaceutical composition may be taken immediately to about thirty minutes after the consumption of food.

The kit may comprise next to the written instructions as mentioned above about 3 mg to approximately 5 g, from approximately 10 mg to approximately 1.5 g, preferably from approximately 100 mg to about 1600 mg per person, preferably from approximately 800 mg to about 1600 mg per person, preferably from about 800 mg to about 1400 mg per person, preferably from about 100 mg to about 1000 mg per person per day, or about 200 mg to about 400 mg per person per day, divided preferably into 1 to 3 single doses which may, for example, be of the same size.

The present invention further relates to the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the pharmaceutical composition to a subject without food.

In one embodiment, provided is the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease, wherein the pharmaceutical composition is administered to a subject in need thereof with food, wherein the C_{max} is increased as compared to administering the pharmaceutical composition without food. In a further embodiment, the C_{max} is increased by at least 20% as compared to administering the pharmaceutical composition without food.

In one embodiment, provided is the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease, wherein the pharmaceutical composition is administered to a subject in need thereof with food, wherein the AUC_{last} is increased as compared to administering the pharmaceutical composition without food. In a further embodiment, the AUC_{last} is increased by at least 15% as compared to administering the pharmaceutical composition without food.

The present invention further relates to the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the compound of formula (I) to a subject without food.

In one embodiment, provided is the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease, wherein the pharmaceutical composition is administered to a subject in need thereof with food, wherein the C_{max} is increased as compared to administering the compound of formula (I) to a subject without food. In a further embodiment, the C_{max} is increased by at least 20% as compared to administering the compound of formula (I) without food.

In one embodiment, provided is the use of the pharmaceutical composition of the present invention for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease, wherein the pharmaceutical composition is administered to a subject in need thereof with food, wherein the AUC_{last} is increased as compared to administering the compound of formula (I) to a subject without food. In a further embodiment, the AUC_{last} is increased by at least 15% as compared to administering the compound of formula (I) without food.

The present invention further relates to a method of treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention comprising a therapeutically effective amount of the compound of formula (I) with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the pharmaceutical composition to a subject without food.

In one embodiment, provided is to a method of treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention comprising a therapeutically effective amount of the compound of formula (I) with food, wherein the AUC_{last} is increased as compared to administering the pharmaceutical composition without food. In a further embodiment, the AUC_{last} is increased by at least 15% as compared to administering the pharmaceutical composition without food.

In one embodiment, provided is to a method of treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention comprising a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition with food, wherein wherein the C_{max} is increased as compared to administering the pharmaceutical composition without food. In a further embodiment, the C_{max} is increased by at least 20% as compared to administering the pharmaceutical composition without food.

The present invention further relates to a method of treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention comprising a therapeutically effective amount of the compound of formula (I) with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the compound of formula (I) to a subject without food.

In one embodiment, provided is to a method of treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention comprising a therapeutically effective amount of the compound of formula (I) with food, wherein the AUC_{last} is increased as compared to administering the pharmaceutical composition without food. In a further embodiment, the AUC_{last} is increased by at least 15% as compared to administering the compound of formula (I) to a subject without food.

In one embodiment, provided is to a method of treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof a pharmaceutical composition of the present invention comprising a therapeutically effective amount of the pharmaceutical composition with food, wherein wherein the C_{max} is increased as compared to administering the pharmaceutical composition without food. In a further embodiment, the C_{max} is increased by at least 20% as compared to administering the compound of formula (I) to a subject without food.

The following examples are illustrative, but do not serve to limit the scope of the invention described herein. The examples are meant only to suggest a method of practicing the present invention.

Quantities of ingredients, represented by percentage by weight of the pharmaceutical composition, used in each example are set forth below. For a capsule or sachet, when calculating the weight of the pharmaceutical composition (i.e., the capsule or sachet fill weight), the weight of the capsule shell or sachet itself is excluded from the calculation.

Example 1

<u>Ingredient</u>	Percentage (w/w)	Amount per dosage unit (mg) – 200 mg free base	Amount per dosage unit (mg) – 400 mg free base
2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt	39.1%	273.4	546.8
D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	41.1%	288.0	576.0
Mannitol	11.2%	78.6	157.2
Polyethylene glycol (PEG) 3350	4.0%	28.0	56.0
Crospovidone	4.57%	32.0	64.0
TOTAL FILL WEIGHT	100.0%	700.0	1400.0

Each of the above ingredients are individually measured and weighed. The Vitamin E TPGS is commercially available from the company Eastman Fine Chemicals Kingsport, Tex., USA.. The mannitol is commercially available from the company Roquette GMBH. The PEG3350 is commercially available from the company Clariant GMBH. The crospovidone is commercially available from the company International Specialty Products Corporation. Subsequently, the total amount of Vitamin E TPGS is divided into two portions having 56% (part 1) and 44% (part 2) of the total amount. Part 1 of the Vitamin E TPGS is loaded into a suitable sized vessel and frozen overnight or by dry ice, and then the frozen Vitamin E TPGS is dry milled at medium speed and sieved through a Fitzmill homoloid machine JT fitted with a Screen #0079.

For the granulation process, each of the following ingredients are loaded into a suitable size granulator bowl in a Collette™ GRAL™ high-shear mixer: (1) 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt, (2) Mannitol, (3) Crospovidone, (4) PEG 3350, and (5) Vitamin E PEG Succinate (Part I). The materials are dry mixed for 5 minutes with the PLOW set at Low Speed and record the mixed powder temperature. The mixture is then allowed to cool in the granulator until a temperature less than or equal to 22°C is obtained.

Part 2 of the Vitamin E TPGS is loaded into a suitable size vessel and heated until melting to a temperature range of 50°C to 70°C.

After starting the Collette™ GRAL™ high-shear mixer with the PLOW set at Low Speed, the required amount of Part 2 of the Vitamin E TPGS is added to the mixture within two (2) minutes. The subsequent mixture is allowed to continue mixing in the high shear mixer (with PLOW and Chopper set at High Speed) for an additional one (1) minute. After setting the PLOW and CHOPPER to Low Speed, the mixture is allowed to continue mixing in the high shear granulator for a maximum time of 25 minutes until proper granules are formed. The product temperature should be maintained less than 38°C throughout mixing. The formed granules are manually sieved using a size 14 mesh screen and placed into a suitable container.

After the sieving is completed, all granules are cooled using either a freezer or dry ice to a temperature of 0°C or below. The cooled granules are further sieved using an Frewitt GLA oscillator fitted with a size 14 mesh screen to reduce or remove oversized granules.

The sieved granules obtained from the foregoing process are loaded into a suitable size bin tote of a bin blender and blended together for 150 revolutions. After blending, the granules are manually filled into sachets.

Example 2

<u>Ingredient</u>	Percentage (w/w)	Amount per dosage unit (mg) - 200 mg free base
2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-	39.1%	273.4

quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt		
D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	41.1%	288.0
Mannitol	11.2%	78.6
Polyethylene glycol 3350	4.6%	32
Crospovidone	4.0%	28
TOTAL	100.0%	700.0

Example 2 is made using the same method as disclosed for Example 1; however, the final granules are filled into capsules by using the Zanasi encapsulation machine.

Example 3

<u>Ingredient</u>	Percentage (w/w)	Amount per dosage unit (mg) - 200 mg free base	Amount per dosage unit (mg) – 50 mg free base
2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt	34.2%	273.4	68.4
D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	36.0%	288.0	72.00

Mannitol	21.3%	170.6	42.7
Polyethylene glycol 3350	4.5%	36.0	9.00
Crospovidone	32.0%	32	8.00
TOTAL	100.0%	800.0	200.0

Example 3 is made using the same method as disclosed for Example 1; however, the total amount of D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate is added to the initial mixture and the granules are formed by melt extrusion using a 17 mm melt extruder, subsequently sieved using a Fitz Homoloid Mill fitted with a Screen No. 0079, and finally manually filled into capsules. 273.4 mg and 68.4 mg of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt is equivalent to 200 mg and 50 mg of free base respectively.

Example 4

<u>Ingredient</u>	<u>Percentage (w/w)</u>	<u>Amount per dosage unit (mg)</u>	<u>Amount per dosage unit (mg)</u>	<u>Amount per dosage unit (mg)</u>	<u>Amount per dosage unit (mg)</u>
2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt	59.4%	136.7	205.1	273.4	341.8
D-alpha-	33.6%	77.3	116.0	154.6	193.3

- 32 -

tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate					
Polyethylene glycol 3350	7.0%	16.0	24.0	32.0	40.0
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

Example 4 is made using the same process as Example 1; however no mannitol or crospovidone is added to the initial mixture.

Example 5 – Dog Studies

The following two formulation variants are prepared in situ prior to administration to dogs:

Ingredients	Variant 1 (mg/ unit)	Variant 2 (mg/ unit)
2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt	68.5 mg* (10.5%)	68.5 mg* (38.5%)
D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	500.0 mg (77.0%)	72.5 mg (40.7%)
Mannitol	26.5 mg (4.1%)	23.0 mg (12.9%)
Polyethylene glycol 3350	32.5 mg (5%)	8.0 mg (4.5%)
Crospovidone	22.5 (3.5%)	6.0 mg (3.4%)

Fill weight/ capsule	650	178
----------------------	-----	-----

- 68.5 mg of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt is equivalent to 50 mg of the free base of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile.

Both formulations are made according to the same process as Example 1; however, the total amount of D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate is added to the initial mixture and the granules are formed by melt extrusion using a 17 mm melt extruder and then subsequently sieved using a Fitz Homoloid Mill fitted with a Screen No. 0079.

2-Step Dissolution Test

Capsules containing either Compound A alone, Formulation Variants 1 or 2 are separately evaluated using a 2-Step Dissolution Test. This analysis compared the dissolution profile of capsules containing 68.5 mg per unit of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt (which is equivalent to 50 mg of the free base of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile) at pH 2 and pH 6.8.

For this analysis, capsules containing either Compound A alone, Formulation Variant 1 or Variant 2 are placed in 900 mL of pH 2 HCl and then stirred in a USP Apparatus II rotating at 50 rpm for 10-100 minutes (with fast stir from about minute 60 to minute 90). At approximately the 100 minute time point, this medium is adjusted to pH 6.8 and to a volume of 1000 ml and then stirred in a USP Apparatus II rotating at 50 rpm. Samples are filtered using a 100 µm Varian Full Flow filter and analyzed by HPLC.

As shown in Figure 2, the results of this two-Step Dissolution Test clearly demonstrated that the pharmaceutical composition of the present invention significantly improves the dissolution of Compound A as compared to Compound alone. In addition, the pharmaceutical composition of the present invention has a similar drug release at both pH 2 and pH 6.8 whereas Compound A alone has approximately 0% drug release at pH 6.8. This data further confirms that the pharmaceutical composition successfully maintains Compound A in its supersaturated concentrations.

Dog Study

In this study, two groups (n=3 per group) of male pure-breed beagle dogs (originating from the ADME colony that originated from Marshall farms, North Rose, NY) are orally administered two capsules containing an amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to a total of 50 mg of the free base (referred to as "50mg Compound A" for this study description).

Each dog weighed between 8 and 13 kg. During the study, the dogs are housed individually in properly marked cages and were identified by consecutive numbers. The dogs are weighted in the week before dosing.

For administration, each dog in Group 1 and 2 receives two capsules containing 25 mg Compound A followed by 50 mL of water via oral gavage. Group 1 is orally administered two 25 mg capsules having the equivalent to Formulation Variant 1, whereas Group 2 is orally administered two 25 mg capsules having the equivalent to Formulation Variant 2.

Serial blood samples are collected from each dog pre-dose and at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 24 hours after administration. Approximately 2 mL of venous whole blood is collected. Blood samples are collected via the cephalic vein into a 2.5 mL blood collection tube using EDTA as an anticoagulant. The samples are centrifuged and the plasma is separated and transferred to polypropylene cryovials. The plasma samples are stored at less than or equal to -20°C prior to analysis.

The concentration of Compound A in the plasma is measured by a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay (LC-MS/MS) (Bioanalytics located in East Hanover, NJ). The following instruments and settings are used for the LC-MS/MS:

Instrument:	TomTec Quadra 96
LC condition:	Column: ACE Phenyl, 3 µm, (50x4.6 mm), Mac-Mod Analytical); temperature: 30°C; isocratic elution: [A: 0.1% formic acid in water, B: 0.1% formic acid in acetonitrile:methanol (50:50, v/v), (A:B, 30:70, v/v)]; flow rate: 1.0 mL/min; injection volume: 10 µL.

LC system: Pumps: Shimadzu LC-20AD; Autosampler: Shimadzu SIL 20-AC;
Oven: Shimadzu CTO 20-AC.

Mass spectrometer: API4000, Applied Biosystems

Mass spectrometer settings: MS conditions (ESI: Source temperature: 450°C, voltage: 5500 V, Dwell time: 150 ms for Compound A and [m+4]Compound A.); Masses Compound A (Precursor ion: m/z 470.3; product ion: m/z 443.1; collision energy (CE): 49 (eV); declustering potential (DP): 146 (eV)); Masses ISTD (Precursor ion: m/z 474.3; product ion: m/z 447.3; collision energy (CE): 55 (eV); declustering potential (DP): 141 (eV)).

Concentration-time curves are analyzed using non-compartmental methods with the WinNonlin version 5.2 program (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). The highest plasma parent compound concentration (C_{max}) and times that occur (T_{max}) are recorded. The AUC_{last} is calculated using the linear trapezoidal rule.

The following results are obtained from the above dog study:

Formulation Variant	Dog	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (hr*ng/ml)	T _{1/2} (hr)
1	Dog 1	2	78	436	5
1	Dog 2	2	295	1850	5.7
1	Dog 3	2	183	880	4.5
Mean		2	185	1060	5.1
CV%			59	68	
2	Dog 1	4	78.6	503	6.9
2	Dog 2	2	23.1	225	7

- 36 -

2	Dog 3	2	247	1270	6.4
Mean		2.7	116	666	6.8
CV%			101	81	

The results of this dog study clearly shows that the pharmaceutical composition of the present invention significantly improves absorption and bioavailability of the therapeutic compound *in vivo*.

Example 6

Healthy female human volunteers aged 18 to 55 years who are either post-menopausal or surgically sterile are orally administered a dose of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to a total of 25 mg of the free base. Patients are orally administered a dose of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to a total of 25 mg of the free base as either a Hard Gelatin Capsule standard formulation or Hard Gelatin Capsule comprising the pharmaceutical composition of the present invention ("Hard Gelatin Capsule SDS").

The Hard Gelatin Capsule standard formulation is a wet-granulated pharmaceutical composition including an amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to a total of 25 mg of the free base and corresponding to the following composition (wherein the amounts are percentages of the capsule fill weight):

Component	Composition per unit (mg) (% per unit)
INNER PHASE	
2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-	136.7 mg (59.9%)

c[quinolin-1-yl)-phenyl]- propionitrile monotosylate salt	
Lactose 200 Mesch	41.0 mg (18%)
Polyvinylpyrrolidone K30	7.8 mg (3.42%)
Crospovidone XL	9.8 mg (4.27%)
OUTTER PHASE	
Starch 1500	29.7 mg (13.0%)
Lactose 200 mesh	--
Aerosil	1.14 (0.50%)
Magnesium Stearate	2.28 mg (1.0%)

136.7 mg of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt is equivalent to 100 mg of the free base of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile. The Hard Gelatin Capsule SDS includes an amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to a total of 25 mg of the free base and corresponds to the formulation disclosed in Example 3 herein.

The study is conducted in two parts involving: (a) Three treatment periods and six sequences (n = 18) to test the effect of a light meal on drug exposure when patients are administered the Hard Gelatin Capsule standard formulation, and (b) Five Treatment periods and ten treatment sequences (n=20) to test the effect of drug formulation and the presence of a light meal as comparing the Hard Gelatin Capsule standard formulation with the Hard Gelatin Capsule SDS.

Each healthy subject is provided with a screening period of up to 2 weeks, a baseline period starting on the day prior to each dose, an in-house dosing and sample collection period of at least 24 hours after each dose, a washout period of at least 7 days after each dose, and an end of study visit. Healthy subjects are fasted overnight prior to receiving 25 mg (~0.3 mg/kg) of either the Hard Gelatin Capsule standard formulation or Hard Gelatin Capsule SDS on an empty stomach followed by a further fast of 4 hours before a standard lunch (i.e., fasted) or 30 minutes after a light meal (i.e., fed). Blood is collected at selected time points over a 24 hour period following each dose. Samples are collected from healthy subjects under the fasted and fed conditions. For the Hard Gelatin Capsule standard formulation under fasting conditions, drug exposure is quantifiable up to 10 hours post-dose, whereas the other conditions tested are quantifiable up to 12 hours post-dose.

Venous whole blood samples are centrifuged and the serum or plasma is isolated. These serum or plasma samples are stored at $\leq -15^{\circ}\text{C}$ prior to shipping for analysis by a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay (LC-MS/MS) (Bioanalytics, East Hanover, NJ). Values below the lower limit of quantification of approximately 1 ng/mL are reported as 0.0 ng/mL. The lower limit of quantification is approximately 1 ng/mL.

Concentration–time curves are analysed using non-compartmental methods (Pharsight WinNonlin version 5.2). $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ is the area under the concentration–time curve up to the last measurable concentration. $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ is the area under the concentration–time curve extrapolated to infinity. C_{max} is the maximum (peak) concentration after oral drug administration. T_{last} is the time to the last measurable concentration. T_{max} is the time to reach maximum (peak) concentration following oral drug administration.

The following results are obtained from the above study:

PK parameters	Hard Gelatin Capsule standard formulation (Fasted)	Hard Gelatin Capsule standard formulation (Fed)	Hard Gelatin Capsule SDS (Fasted)	Hard Gelatin Capsule SDS (Fed)
No. of healthy subjects	19	12	19	18
T_{max} (h)	1.5	3	1	2
C_{max} (ng/ml)	13.8434	14.5982	13.9639	18.2628
$\text{AUC}_{0-\text{last}}$ (ng*hr/ml)	36.9194	42.5564	34.1146	51.8920

AUC _{0-inf} (ng*hr/ml)	39.9523	45.8383	37.8396	55.1631
T _{last} (h)				
AUC _{0-inf} (CV (%))	68.57	50.79	45.94	39.91
Geometric mean)				
C _{max} (CV (%))	58.47	47.40	49.41	56.70
Geometric mean)				

Under fasting conditions the SDS capsule formulation yields a mean total drug exposure (AUC_{0-inf}) and a mean maximum drug exposure (C_{max}) similar to the HG capsule formulation. The geometric mean ratio as well as the 90% CI of the Hard Gelatin Capsule SDS is within the no-effect boundaries (0.8–1.25), therefore under fasting conditions the Hard Gelatin Capsule standard formulation and Hard Gelatin Capsule SDS are biocomparable.

However, under fasting conditions the variability in total mean drug exposure for the Hard Gelatin Capsule SDS is less than the variability seen for the Hard Gelatin Capsule standard formulation (CV AUC_{0-inf} of 46% versus 68%), suggesting a positive effect on drug exposure by the Hard Gelatin Capsule SDS. For the Hard Gelatin Capsule standard formulation in the presence of a light meal the variability in total mean drug exposure was 51%, suggesting that the presence of food improves the consistency of drug absorption of the Hard Gelatin Capsule standard formulation. The variability in total mean drug exposure for the Hard Gelatin Capsule SDS is also improved in the presence of a light meal (CV AUC_{0-inf} of 46% versus 40%).

When given in the presence of a light meal the Hard Gelatin Capsule SDS improves both total and maximum mean drug exposure compared to the Hard Gelatin Capsule standard formulation (under both fasting and fed conditions). Based on the geometric mean ratios, the total mean drug exposure using the SDS capsule formulation in the presence of a light meal improves by 40% (90% Confidence Interval 1.16–1.70) and the maximum mean drug exposure improves by 31% (90% Confidence Interval 1.03–1.67) compared to the Hard Gelatin Capsule standard formulation under fasting conditions. Moreover, the mean total drug exposure improves from 45.8 ng·h/ml with the Hard Gelatin Capsule standard formulation to 55.2 ng·h/ml with the Hard Gelatin Capsule SDS in the presence of a light meal, an increase of 20%, suggesting that the increase in drug exposure is not solely due to the effect of food. The maximum mean drug exposure (C_{max}) improves from 14.6 ng/ml with the Hard Gelatin Capsule standard formulation to 18.3 ng/ml with the Hard Gelatin Capsule SDS in the presence

of a light meal, an increase of 25% further confirming that the increase in drug exposure is not solely due to the effect of food.

In addition, the SDS capsule formulation in the presence of a light meal improves the bioavailability (including AUC_{0-inf} , AUC_{last} , and C_{max}) as compared to the Hard Gelatin capsule SDS in the fasted state.

Example 7

Patients having metastatic/ advanced solid tumors are orally administered with either a hard gelatin capsule comprising a pharmaceutical composition of the present invention (referred to as a "special delivery system capsule" or "SDS capsule" for this study description), or a sachet comprising a pharmaceutical composition of the present invention (referred to as a "special delivery system sachet" or "SDS sachet" for this study description),. Each patient is administered a suitable amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt.

In the study, eleven (11) patients are treated with SDS capsules containing a total amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to 1000 mg free base, six (6) patients are treated with SDS capsules containing a total amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to 800 mg free base, and five (5) patients are treated with the SDS capsule containing a total amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to 400 mg free base. The SDS capsule used in the study is available in doses equivalent to 200 mg free base and corresponds to the formulation disclosed in Example 3 herein. The SDS capsule is administered orally once per day with food on a continuous daily dosing schedule.

Six (6) patients are treated with the SDS sachets containing a total amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to 800 mg free base, four (4) patients are treated with the SDS sachets containing a total amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to 1000 mg free base, nine (9) patients are treated with the SDS sachets containing a total amount of 2-methyl-

2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to 1400 mg free base, and seven (7) patients are treated with the SDS sachets containing a total amount of 2-methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl)-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl]-phenyl]-propionitrile monotosylate salt equivalent to 1600 mg free base. The 800 mg SDS sachet used in the study is available in doses equivalent to 400 mg free base and having the composition of the 400 mg formulation described Example 1 herein. The 1000 mg, 1200 mg and 1600 mg SDS sachets used in the study have the composition of the formulations of the present invention. To administer the SDS sachet, patients are instructed to suspend the SDS sachets in a glass of fresh water (approximately 1 dL), then to drink the content, then to rinse the glass with approximately 0.25 dL of water and then to drink the content while rinsing the mouth before swallowing. The SDS sachet is administered orally once per day with food on a continuous daily dosing schedule.

Blood samples are collected from each patient of the study. All blood samples are taken by either direct venipuncture or an indwelling cannula inserted into the forearm vein. At specified time points, 2 mL of blood is collected in tubes containing EDTA. The tubes are kept in an ice water bath at approximately 4°C for ≤ 60 minutes during the sampling period. The tubes are centrifuged at between 3°C and 5°C for 10 minutes at approximately 100 g to separate plasma. Immediately after centrifugation, 1 mL plasma is transferred to a 2-mL polypropylene screw-cap tube that is kept on dry ice. The tubes are placed in a freezer set at $< -15^{\circ}\text{C}$ until analysis.

The obtained plasma samples are assayed for drug concentrations using a validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay (LC-MS/MS). Values below the lower limit of quantification of approximately 1 ng/mL are reported as 0.0 ng/mL.

The following results are obtained from the above study:

Table 1 - C_{max} are reported as Median [Min-Max] (N)

Dose (qd)	Formulation	Day 1	Day 8	Day 28
400 mg	SDS Capsule	131 [53.8-405] (5)	982 [107-1450] (5)	700 [192-1820] (5)
800 mg	SDS Capsule	164 [36.5-1290] (6)	1115 [362-3960] (6)	1360 [207-3890] (5)
	SDS Sachet	191 [38.2-656] (6)	945 [116-1360] (5)	668 [410-705] (3)

Dose (qd)	Formulation	Day 1	Day 8	Day 28
1000 mg	SDS Capsule	309 [25.2-771] (11)	1090 [142-3230] (11)	701 [76.4-4100] (6)
	SDS Sachet	341 [136-1150] (4)	996 [353-2390] (4)	1572 [943-2200] (2)
1400 mg	SDS Sachet	385 [125-2720] (9)	1181 [224-3220] (6)	891 [367-3330] (6)
1600 mg	SDS Sachet	251 [163-599] (7)	1945 [434-3220] (6)	1590 [971-3330] (5)

Table 2 - AUC₀₋₂₄ are reported as Median [Min-Max] (N)

Dose (qd)	Formulation	Day 1	Day 8	Day 28
400 mg	SDS Capsule	1581 [517-3527] (5)	10281 [1113-14302] (4)	6657 [699.55-30859] (5)
800 mg	SDS Capsule	2886 [220-17276] (6)	19770 [4872-50499] (4)	20888 [1666-50112] (5)
	SDS Sachet	1003 [499-10600] (6)	13055[767-21346] (5)	5896.3 [2978-13674] (3)
1000 mg	SDS Capsule	2956 [198 -12445] (11)	12195 [1185 -67450] (11)	6583 [592-74070] (5)
	SDS Sachet	4149 [1395-18133] (4)	13336.05[4737- 37608] (4)	23299 [12965- 33634] (2)
1400 mg	SDS Sachet	5118 [1335 -27088] (9)	6353 [162-56400] (6)	18019 [16566- 67455] (5)
1600 mg	SDS Sachet	2553 [1244-6860] (7)	21777 [5504-37989] (7)	14434 [7346-33221] (5)

At the dose of 800 mg, the t_{max} with the SDS sachet is slightly shorter compared to the SDS capsule with median values between 1.5 and 4 hrs but it increases to 4 to 6 hrs at the 1400 mg and 1600 mg doses. The accumulation is variable from patient to patient. The accumulation ratio remains moderate for the 800 and 1400 mg doses, 3.7 and 2.7 (median)

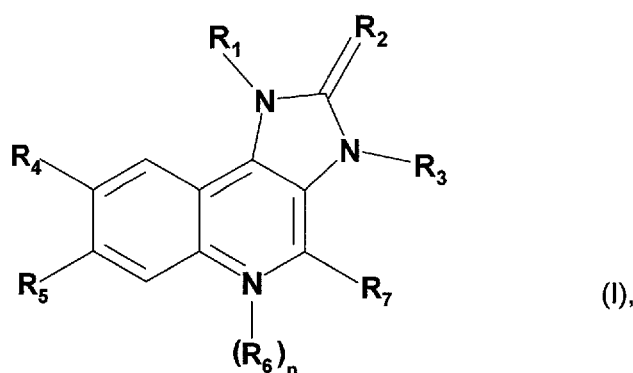
but increased to 6.9 at 1600 mg. Despite this accumulation, the median $t_{1/2}$ is estimated between 4 and 8 hrs without major difference between doses and visits.

As shown by the results set forth in Tables 1 and 2, both the SDS capsule and SDS sachet formulations improve the exposure to the therapeutic compound indicating that the SDS composition improves dissolution and absorption of the compound. Surprisingly, those patients treated with the SDS sachet formulation display more consistency in their pharmacokinetic profile than seen for the SDS capsule formulation. The variability in total mean drug exposure for the SDS sachet is less than the variability seen for the SDS capsule. (See Figure 3, which is based upon the preliminary data)

What is Claimed:

1. A pharmaceutical composition comprising granules that comprise:

(a) a therapeutic compound of formula (I)



wherein

R₁ is naphthyl or phenyl wherein said phenyl is substituted by one or two substituents independently selected from the group consisting of Halogen; lower alkyl unsubstituted or substituted by halogen, cyano, imidazolyl or triazolyl; cycloalkyl; amino substituted by one or two substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkyl sulfonyl, lower alkoxy and lower alkoxy lower alkylamino; piperazinyl unsubstituted or substituted by one or two substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl and lower alkyl sulfonyl; 2-oxo-pyrrolidinyl; lower alkoxy lower alkyl; imidazolyl; pyrazolyl; and triazolyl;

R₂ is O or S;

R₃ is lower alkyl;

R₄ is pyridyl unsubstituted or substituted by halogen, cyano, lower alkyl, lower alkoxy or piperazinyl unsubstituted or substituted by lower alkyl; pyrimidinyl unsubstituted or substituted by lower alkoxy; quinolinyl unsubstituted or substituted by halogen;

- 45 -

quinoxaliny; or phenyl substituted with alkoxy

R₅ is hydrogen or halogen;

n is 0 or 1;

R₆ is oxido;

with the proviso that if n=1, the N-atom bearing the radical R₆ has a positive charge;

R₇ is hydrogen or amino;

or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof,

(b) at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount that is about 15 to about 80% by weight of the composition, and

(c) at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing.

2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the therapeutic compound of formula (I) is 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile or its monotosylate salt.

3. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the compound of formula (I) or a salt thereof is present in an amount ranging from about 30 to about 60% by weight based on the total weight of the composition.

4. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS is present in an amount ranging from about 15 to about 45% by weight of the composition.

5. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the at least one dissolution enhancing agent is present in an amount ranging from about 1 to about 15% by weight of the composition.

6. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the at least one dissolution enhancing agent is polyethylene glycol.
7. The pharmaceutical composition of claim 6, wherein the at least one dissolution enhancing agent is PEG3350.
8. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the composition is formulated in an oral dosage form, preferably a capsule or a sachet.
9. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the pharmaceutical composition is a supersaturated system.
10. A process for making the pharmaceutical composition of claim 1 comprises the steps of (a) combining or mixing the therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to about 80% of the composition, and at least one dissolution enhancing agent selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, (b) granulating the mixture using an extruder or other suitable equipment while heating the mixture to a product temperature below the melting point of the Vitamin E TPGS; and (c) cooling the granules to room temperature.
11. A process for making the pharmaceutical composition of claim 1 comprising the steps of:
 - (a) dividing the non-ionic surfactant Vitamin E TPGS into a first portion and a second portion,
 - (b) combining or mixing the therapeutic compound of formula (I), the first portion of the non-ionic surfactant Vitamin E TPGS, and the dissolution enhancing agent selected from the group consisting of polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide, and any combination of the foregoing,
 - (c) heating the second portion of the non-ionic surfactant Vitamin E TPGS,
 - (d) granulating the mixture using an extruder or other suitable equipment while slowly adding the second portion of the non-ionic surfactant Vitamin E TPG to the mixture and maintaining a product temperature below about 38°C, and
 - (e) cooling the granules to room temperature.
12. The use of the pharmaceutical composition of claim 1 for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease.

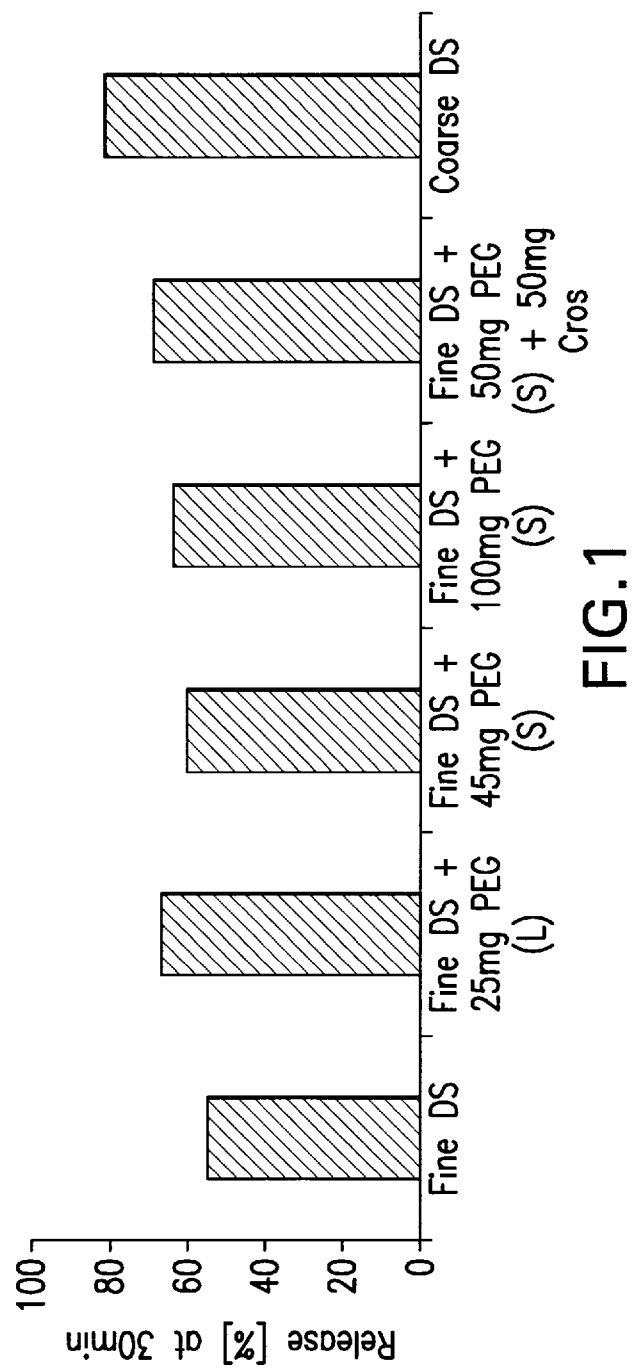
- 47 -

13. The use according to claim 12, wherein the pharmaceutical composition is administered in an amount sufficient to provide to provide a AUC of about 200 to about 70,000 ng*h/mL of the compound of formula (I), or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof, in the subject's plasma.

14. A kit comprising (a) an oral pharmaceutical composition which comprises granules that comprise a therapeutic compound of formula (I), at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E TPGS in an amount ranging from about 15 to 80% by weight of the composition and at least one dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing, and (b) written instructions, wherein such written instructions provide that such oral pharmaceutical composition may be taken between thirty minutes prior to the consumption of food until about two hours after the consumption of food.

15. Use of the pharmaceutical composition according to claim 1 for the treatment of a proliferative disease or a mTOR kinase dependent disease comprising administering to a subject in need thereof the pharmaceutical composition according to claim 1 with food, wherein the administration of such pharmaceutical composition with food results in an increase in the bioavailability of the compound of formula (I) as compared to administration of the pharmaceutical composition to a subject without food.

1/3



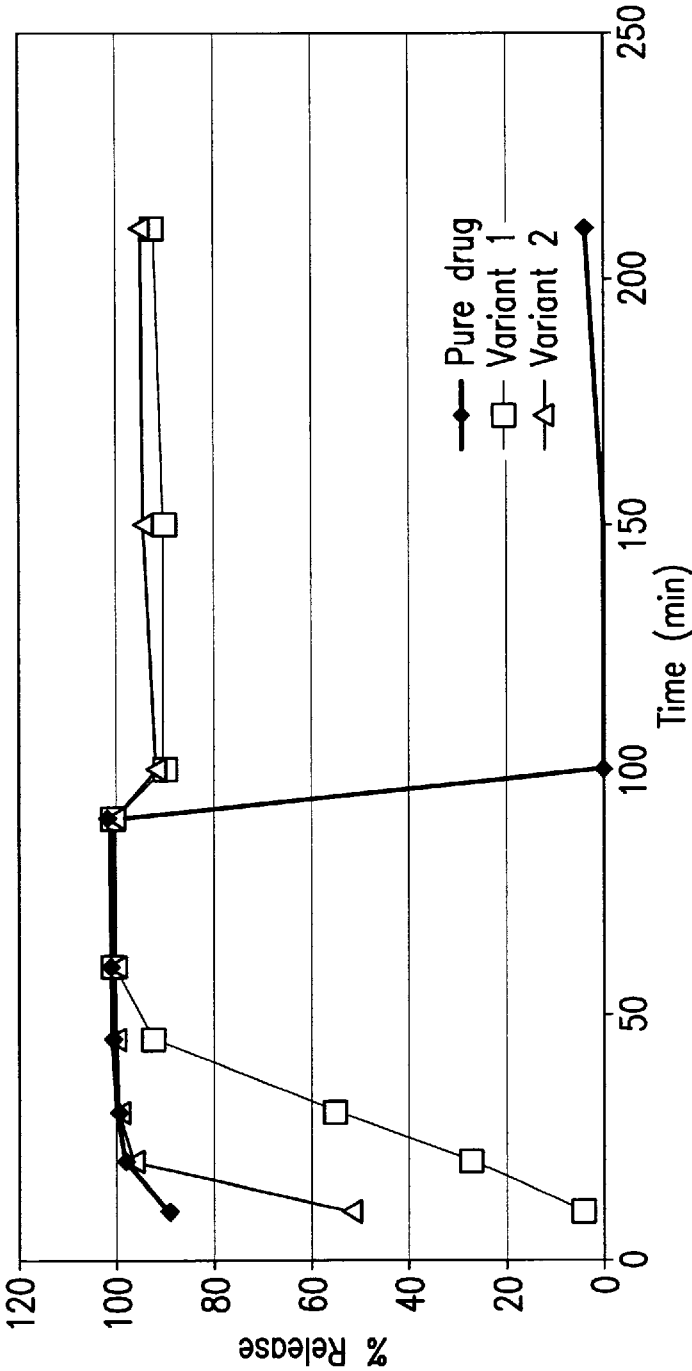


FIG.2

3/3

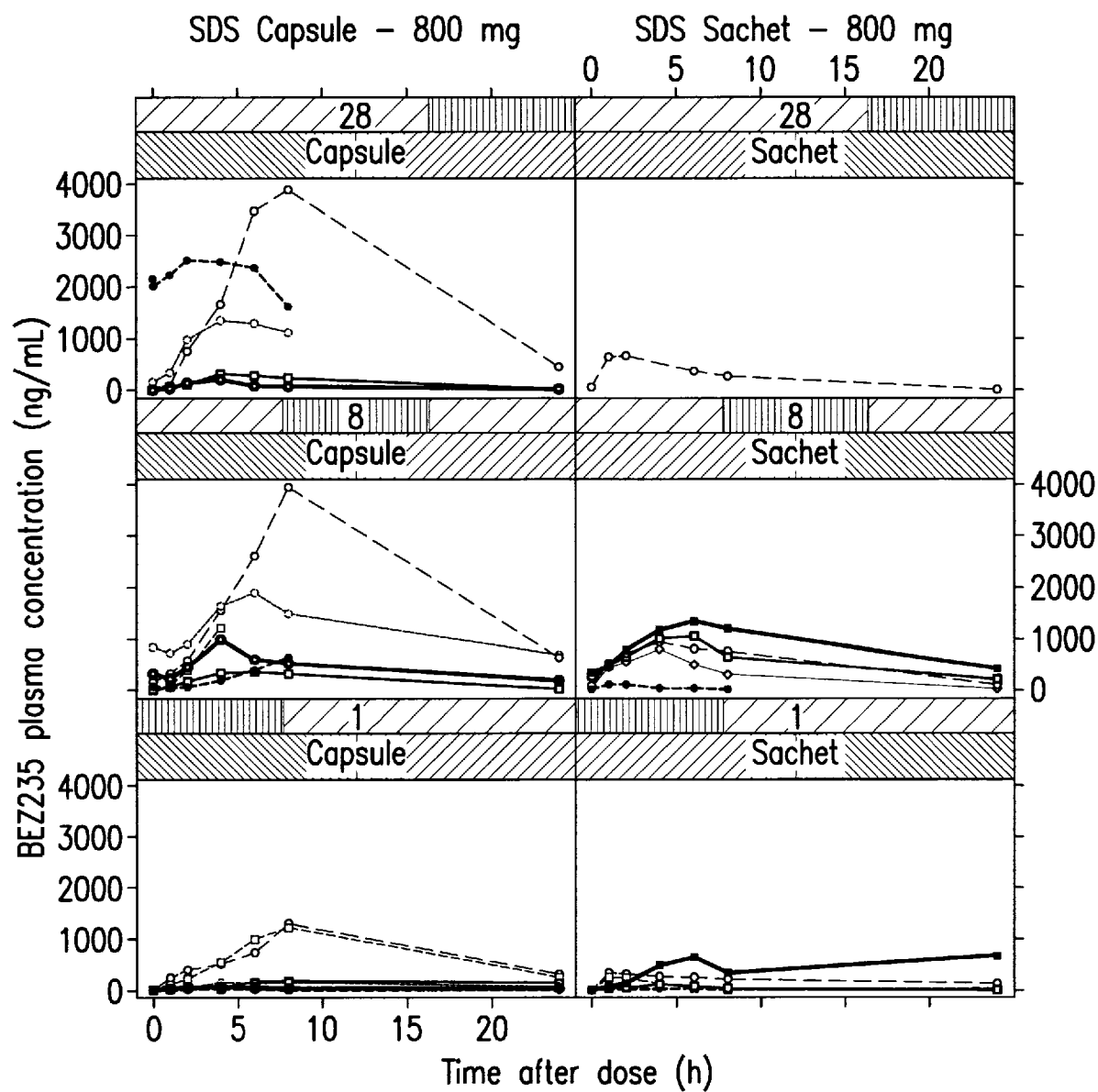


FIG.3

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Campo de la Invención

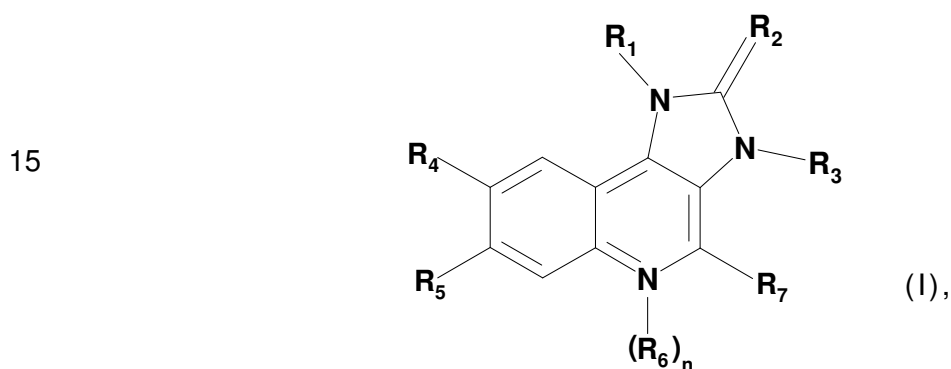
La presente invención se refiere a una composición
5 farmacéutica para la administración oral de un compuesto
terapéutico de la fórmula (I), la cual comprende gránulos que
comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula (I) (véase más
adelante), en particular el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-
2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o la 8-(6-
10 metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-
1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona, o un tautómero de los
mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un
solvato de los mismos; por lo menos un tensoactivo no iónico que es
la Vitamina E-TPGS, en una cantidad en el intervalo de
15 aproximadamente el 15 a aproximadamente el 80 por ciento en peso
de la composición; y por lo menos un agente mejorador de
disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de
etileno, y cualquier combinación de los anteriores. La presente
invención también se refiere a los procesos para la elaboración de
20 estas composiciones farmacéuticas.

Antecedentes de la Invención

En las células normales, la cinasa de fosfatidil-inositol-3
(PI3K) es un regulador de múltiples funciones celulares, incluyendo
la síntesis de proteína y el metabolismo de la glucosa, la
25 sobrevivencia y el crecimiento celular, la proliferación, elasticidad y

reparación celular, la migración celular, y la angiogénesis. Hay una evidencia sustancial de que, en muchos tumores, la senda de señalización de PI3K se activa constitutivamente. La activación de la senda de PI3K por medio de mutaciones en la subunidad catalítica (PIK3CA), o la inactivación de los reguladores negativos (es decir, PTEN), da como resultado la señalización constitutiva y oncogenicidad. Se ha establecido que la mala regulación de la senda de PI3K es uno de los sucesos más frecuentes en diferentes cánceres humanos, incluyendo, pero no limitándose a, cáncer pancreático y cáncer de mama.

Los compuestos derivados de imidazoquinolina específicos de la fórmula (I):



20 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n , R_6 y R_7 , definidos como se estipula en la presente, o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato de los mismos, son inhibidores dobles de la cinasa de fosfatidil-inositol-3 (PI3K) y del objetivo de rapamicina de mamífero (mTOR), que se pueden utilizar para el tratamiento de diferentes trastornos

25 proliferativos. Estos compuestos y su preparación se dan a conocer

en la Publicación Internacional Número WO2006/122806. Se ha probado que los derivados de imidazoquinolina, tales como el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o la 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores dobles efectivos de PI3K/mTOR, por ejemplo, en las Publicaciones Internacionales Números WO2006/122806 y WO2008/103636, y en Maira y colaboradores, *Mol. Cancer Ther.*, 7(7): 1851-1863 (julio de 2008), que exhiben una amplia actividad contra un gran panel de líneas celulares de cáncer humanas cultivadas.

Existe una necesidad de formular compuestos derivados imidazoquinolina específicos de la fórmula (I), en particular el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o la 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona, o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato de los mismos, en composiciones farmacéuticas, en especial en formas de dosificación orales, de tal modo que se puedan proporcionar los beneficios terapéuticos de los compuestos a un paciente que lo necesite. Un desafío que se presenta para resolver esta necesidad, son las propiedades físico-químicas de estos compuestos terapéuticos. Los compuestos de la fórmula (I), en particular el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-

oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil)-propionitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen una baja permeabilidad y una fuerte solubilidad dependiente del pH (solubilidad de aproximadamente el 0 por ciento cuando el pH es mayor de 3). Estos compuestos son difíciles de formular y suministrar (es decir, de hacerse biodisponibles cuando se ingieren oralmente), y demuestran una tendencia a disolverse en las condiciones ácidas del estómago, y subsiguientemente a precipitarse en los intestinos bajo condiciones de un pH neutro.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que pueda mejorar la disolución y la absorción del compuesto terapéutico después de su administración a un sujeto que lo necesite. Es un objetivo adicional de la presente invención, proporcionar una composición farmacéutica en una forma de dosificación oral, que pueda ser ingerida por un paciente.

Sorprendentemente, se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de la presente invención, de una forma inesperada, logran una mejora significativa en la disolución y en la absorción del compuesto terapéutico después de la administración del compuesto terapéutico a un sujeto que lo necesite. También se ha descubierto que las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular para tener supersaturación después de la transición del pH desde ácido hasta neutro en el tracto gastrointestinal, y en una forma de dosificación oral que puede ser ingerida de una manera segura por un sujeto que lo necesite.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral de un compuesto terapéutico de la fórmula (I), como se define más adelante, la cual
5 comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento en peso de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a
10 partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores. La composición farmacéutica opcionalmente puede comprender además desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, derrapantes, rellenos, diluyentes, colorantes, saborizantes o conservadores farmacéuticamente
15 aceptables.

En una modalidad preferida de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención es un sistema de supersaturación.

El compuesto terapéutico de la fórmula (I), en particular el
20 COMPUESTO A o el COMPUESTO B, está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 35 por ciento a aproximadamente el 60 por
25 ciento.

La Vitamina E TPGS está presente en la composición farmacéutica en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 45 por ciento, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 35 por ciento, o de aproximadamente el 30 por ciento al 45 por ciento.

El agente mejorador de disolución está presente en la composición farmacéutica en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 8 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 7 por ciento.

La presente invención se refiere además a un proceso para la elaboración de una composición farmacéutica de la presente invención, mediante la formación de los gránulos por medio de una granulación de fusión, y entonces se formulan los gránulos mencionados en una forma de dosificación oral.

La presente invención se refiere además a una forma de dosificación oral que comprende la composición farmacéutica de la presente invención.

La presente invención se refiere además al uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

La presente invención se refiere además al uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR.

La presente invención se refiere además a un kit, el cual
5 comprende: (a) una composición farmacéutica oral, la cual comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento en peso de la composición,
10 y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, y (b) instrucciones escritas, en donde estas instrucciones escritas disponen que la composición farmacéutica oral se pueda tomar entre treinta minutos antes del consumo de alimento hasta aproximadamente dos horas después
15 del consumo de alimento. De preferencia, estas instrucciones escritas disponen que la composición farmacéutica oral se pueda tomar desde inmediatamente hasta aproximadamente treinta minutos después del consumo de alimento.

20 La presente invención se refiere además al uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica, la cual
25 comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de

la fórmula (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento en peso de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, con el alimento, en donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración de la composición farmacéutica a un sujeto en el estado en ayunas.

La presente invención se refiere además al uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento en peso de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, con el alimento, en donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración del

compuesto de la fórmula (I) a un sujeto sin alimento.

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con
5 el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), en donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del
10 compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración de la composición farmacéutica a un sujeto sin alimento.

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con
15 el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), en donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del
20 compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) a un sujeto sin alimento.

Breve Descripción de los Dibujos

Los dibujos acompañantes, los cuales se incorporan en, y constituyen una parte de, la memoria descriptiva, ilustran las
25 modalidades de ejemplo de la presente invención.

La Figura 1 muestra un diagrama que ilustra el perfil de disolución para seis composiciones farmacéuticas diferentes en formas de dosificación de cápsulas. Cada cápsula incluye el Compuesto A y el tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS en una proporción de 2:2. Cuatro de las seis cápsulas incluyen además ya sea 25 miligramos, 45 miligramos, 100 miligramos ó 50 miligramos de PEG3350, y la cápsula que incluye 50 miligramos de PEG3350 incluye además 50 miligramos de crospovidona. Las cápsulas se ponen en 900 mililitros de HCl 0.1N (pH de 1.2) utilizando un Aparato USP II girando a 100 revoluciones por minuto y a 37°C. El diagrama muestra que la cápsula que contiene tanto Vitamina E TPGS como PEG3350 logra una disolución más rápida que la cápsula comparable que contiene la Vitamina E TPGS sola.

La Figura 2 muestra una gráfica que ilustra los resultados de la Prueba de Disolución en 2 Pasos conducida para comparar el perfil de disolución para el Compuesto A solo, la Variante de formulación 1 y la Variante de formulación 2, como se describen en la presente.

Las cápsulas que contienen ya sea el Compuesto A solo, la Variante de formulación 1 o bien la Variante 2, se colocan en 900 mililitros de HCl a un pH de 2, y entonces se agitan en un Aparato USP II girando a 50 revoluciones por minuto durante 10 a 100 minutos (con agitación rápida de aproximadamente el minuto 60 al minuto 90). En el punto del tiempo de aproximadamente 100 minutos, este medio se ajusta a un pH de 6.8 y a un volumen de

1,000 mililitros, y entonces se agita en un Aparato USP II girando a 50 revoluciones por minuto. Las muestras se filtran utilizando un filtro de flujo Varian de 100 micras completo, y se analizan mediante luz ultravioleta (UV).

5 La Figura 3 muestra las gráficas que ilustran los resultados preliminares del estudio de los pacientes que tienen tumores sólidos metastásicos/avanzados, y que se tratan con 800 miligramos del Compuesto A. Los pacientes se trataron ya sea con una cápsula de SDS o bien con una bolsita de SDS formulada de acuerdo con la
10 presente invención. Las gráficas muestran que la variabilidad en la exposición promedio total al fármaco para la bolsita de SDS es menor que la variabilidad que se ve para la cápsula de SDS.

Descripción Detallada de la Invención

 La presente invención se refiere a una composición
15 farmacéutica para la administración oral de un compuesto terapéutico de la fórmula (I), la cual comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento
20 en peso de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores. La composición farmacéutica puede comprender opcionalmente además desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, derrapantes, rellenos,
25 diluyentes, colorantes, saborizantes y conservadores

farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en la presente, el término "composición farmacéutica" significa una mezcla física que contiene un compuesto terapéutico para administrarse a un mamífero, por ejemplo, a un ser humano, para prevenir, tratar o controlar una enfermedad o condición particular que afecte al mamífero. El término "composición farmacéutica", como se utiliza en la presente, por ejemplo, también abarca una mezcla física íntima formada a alta temperatura y presión.

Como se utiliza en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuadas para hacer contacto con los tejidos de los mamíferos, en especial de los seres humanos, sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otras complicaciones problemáticas excesivas, de una manera conmensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

Como se utiliza en la presente, el término "compuesto terapéutico" significa cualquier compuesto, sustancia, fármaco, medicamento, o ingrediente activo que tenga un efecto terapéutico o farmacológico, y el cual sea adecuado para su administración a un mamífero, por ejemplo, a un ser humano, en una composición que sea particularmente adecuada para su administración oral. Son particularmente útiles como compuestos terapéuticos en la presente invención el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-

imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo y su sal de monotosilato (el COMPUESTO A), y la 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona (el COMPUESTO B), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se utiliza en la presente, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad o concentración que es efectiva para reducir, eliminar, tratar, prevenir o controlar los síntomas de una enfermedad o condición que afecte a un mamífero. El término “controlar” pretende referirse a todos los procesos en donde pueda haber un alentamiento, interrupción, detención, o paro del progreso de las enfermedades y condiciones que afecten al mamífero. Sin embargo, “controlar” no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad o de la condición.

Como se utiliza en la presente, el término “liberación inmediata” se refiere a la liberación rápida de la mayor parte del compuesto terapéutico, por ejemplo, mayor de aproximadamente el 50 por ciento, de aproximadamente el 60 por ciento, de aproximadamente el 70 por ciento, de aproximadamente el 80 por ciento, o de aproximadamente el 90 por ciento, dentro de un tiempo relativamente corto, por ejemplo, dentro de 100 minutos, 60 minutos, 40 minutos, ó 30 minutos después de su ingestión oral. Las condiciones particulares de la liberación inmediata para un compuesto terapéutico específico serán reconocidas o sabidas por

un experto ordinario en este campo.

Como se utiliza en la presente, el término "tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico, así como la demora del progreso de una enfermedad o de un trastorno.

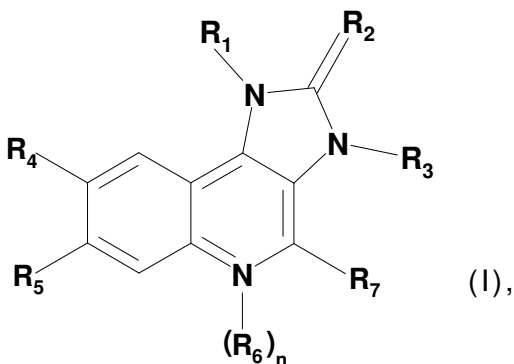
5 El término "demora del progreso", como se utiliza en la presente, significa la administración de la composición farmacéutica a los pacientes que estén en una etapa previa o en una fase temprana de la enfermedad proliferativa que se vaya a tratar, en cuyos pacientes se diagnostique, por ejemplo, una pre-forma de la enfermedad
10 correspondiente, o cuyos pacientes estén en una condición, por ejemplo, durante un tratamiento médico o una condición resultante de un accidente, bajo la cual sea probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente.

Como se utiliza en la presente, el término "se administra con
15 el alimento" se refiere, por ejemplo, a cualquier producto alimenticio, sólido o líquido, con contenido calórico. De preferencia, el alimento es un alimento sólido con suficiente volumen y contenido de grasa, que no sea rápidamente disuelto y absorbido en el estómago. La dosificación del compuesto de la fórmula (I) se puede
20 administrar a un sujeto, por ejemplo, entre treinta (30) minutos antes de comer el alimento y aproximadamente dos (2) horas después del consumo. De preferencia, la administración de un compuesto de la fórmula (I) se puede presentar inmediatamente después de consumir el alimento hasta aproximadamente treinta
25 (30) minutos después del consumo.

Como se utiliza en la presente, el término "sin alimento" o "en ayunas" se refiere, por ejemplo, a la condición de no haber consumido alimento sólido durante aproximadamente o más de una (1) hora antes, hasta aproximadamente o más de dos (2) horas después de ese consumo.

En una modalidad preferida de la presente invención, la composición farmacéutica de la presente invención es un sistema de supersaturación. El término "sistema supersaturado" se refiere a un sistema que tiene una mayor concentración del ingrediente activo en solución de lo que existiría en equilibrio.

La Publicación Internacional Número WO2006/122806 describe derivados de imidazoquinolina, los cuales se ha descrito que inhiben la actividad de las cinasas de lípido, tales como las cinasas PI3. Los derivados específicos de imidazoquinolina que son adecuados para la presente invención, su preparación, y las composiciones farmacéuticas adecuadas que los contienen, se describen en la Publicación Internacional Número WO2006/122806, e incluyen los compuestos de la fórmula (I):



en donde:

R_1 es naftilo o fenilo, en donde el fenilo está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en Halógeno; alquilo inferior insustituido o sustituido por halógeno, ciano, imidazolilo o triazolilo; cicloalquilo; amino sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo, alcoxilo inferior, y alcoxilo inferior-alquilo inferior-amino; piperazinilo insustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, y alquilo inferior-sulfonilo; 2-oxo-pirrolidinilo; alcoxilo inferior-alquilo inferior; imidazolilo; pirazolilo; y triazolilo;

R_2 es O o S;

R_3 es alquilo inferior;

R_4 es piridilo insustituido o sustituido por halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, o piperazinilo insustituido o sustituido por alquilo inferior; pirimidinilo insustituido o sustituido por alcoxilo inferior; quinolinilo insustituido o sustituido por halógeno; quinoxalinilo; o fenilo sustituido con alcoxilo;

R_5 es hidrógeno o halógeno;

n es 0 ó 1;

R_6 es óxido;

con la condición de que, si $n = 1$, el átomo de nitrógeno (N) que lleva el radical R_6 tiene una carga positiva;

R_7 es hidrógeno o amino;

o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato de los mismos.

Los radicales y símbolos que se utilizan en la definición de un compuesto de la fórmula (I) tienen los significados que se dan a
5 conocer en la Publicación Internacional Número WO2006/122806, cuya publicación se incorpora a la presente solicitud como referencia.

Los términos generales utilizados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen,
10 dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera:

El prefijo "inferior" denota un radical que tiene hasta e incluyendo un máximo de 7, en especial hasta e incluyendo un máximo de 4 átomos de carbono, siendo los radicales en cuestión
15 lineales o ramificados con ramificación individual o múltiple.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto también significa un solo compuesto, sal, o similar.

En una modalidad preferida, "alquilo" tiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono, y es en especial alquilo inferior.

20 "Alquilo inferior" es de preferencia alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, de preferencia desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4 átomos de carbono, y es lineal o ramificado; de preferencia, alquilo inferior es butilo, tal como butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, propilo, tal
25 como propilo normal o isopropilo, etilo, o de preferencia metilo.

“Cicloalquilo” es de preferencia cicloalquilo con desde e incluyendo 3 hasta e incluyendo 6 átomos de carbono en el anillo; cicloalquilo es de preferencia ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

5 Alquilo que está sustituido por halógeno es de preferencia perfluoro-alquilo, tal como trifluoro-metilo.

Halógeno es en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor, cloro, o bromo.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos
10 novedosos en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, se debe entender que cualquier referencia a los compuestos libres anteriormente en la presente y más adelante en
15 la presente, se refiere también a las sales correspondientes, como sea apropiado y conveniente.

Las sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula (I), con un átomo de
20 nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por
25 ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido

decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o
5 ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxí-maleico, ácido metil-maleico, ácido ciclohexan-carboxílico, ácido adamantan-carboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido ftálico, ácido fenil-acético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido 2-hidroxí-etan-sulfónico, ácido etan-
10 1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 4-toluen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2- ó 3-metil-bencen-sulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido etil-sulfúrico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos,
15 tales como ácido ascórbico. De preferencia, la sal formada es el ácido 4-toluen-sulfónico.

Para los propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para el uso terapéutico, solamente se
20 emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas), y, por consiguiente, éstas son las preferidas.

Un compuesto preferido de la presente invención es un compuesto que se describe específicamente en la Publicación
25 Internacional Número WO2006/122806. Un compuesto muy preferido

de la presente invención es el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo y su sal de monotosilato (el COMPUESTO A). La síntesis del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo y su sal de monotosilato, por ejemplo, se describe en la Publicación Internacional Número WO2006/122806, la cual se incorpora en su totalidad a la presente, como el Ejemplo 7 y el Ejemplo 152-3, respectivamente. Otro compuesto muy preferido de la presente invención es la 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona (el COMPUESTO B). La síntesis de la 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona, por ejemplo, se describe en la Publicación Internacional Número WO2006/122806 como el Ejemplo 86.

Los compuestos terapéuticos están presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente en una cantidad o concentración terapéuticamente efectiva. Esta cantidad o concentración terapéuticamente efectiva es conocida por un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria en este campo, debido a que la cantidad o concentración varía con la composición terapéutica que se esté utilizando, y con la indicación que se vaya a resolver. La cantidad o concentración terapéuticamente efectiva del compuesto terapéutico depende además de una variedad de factores adicionales, incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso,

el sexo, y la condición médica del paciente; la gravedad de la condición que se vaya a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede
5 determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración del fármaco dentro del intervalo que proporcione eficacia requiere de un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco para
10 los sitios objetivo. Esto involucra una consideración de la distribución, el equilibrio, y la eliminación del compuesto terapéutico.

Por ejemplo, la dosis del compuesto terapéutico de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para una
15 persona de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, estará en el intervalo de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 5 gramos, de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1.5 gramos, de preferencia de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,600 miligramos por persona,
20 de preferencia de aproximadamente 800 miligramos a aproximadamente 1,600 miligramos por persona, de preferencia de aproximadamente 800 miligramos a aproximadamente 1,400 miligramos por persona, de preferencia de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos por persona al día,
25 o de aproximadamente 200 miligramos a aproximadamente 400

miligramos por persona al día, divididos de preferencia en 1 a 3 dosis individuales, las cuales, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño. Usualmente, los niños reciben la mitad de las dosis para adultos.

5 En una modalidad, el compuesto terapéutico de la fórmula (I) en la composición farmacéutica es cristalino. De preferencia, la composición farmacéutica incluye una forma cristalina del Compuesto A.

10 De acuerdo con la presente invención, el compuesto terapéutico de la fórmula (I), en particular el COMPUESTO A o el COMPUESTO B, está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 35 por
15 ciento a aproximadamente el 60 por ciento.

20 El tensoactivo no iónico de Vitamina E-TPGS (succinato de polietilenglicol de D-alfa-tocoferilo soluble en agua) es un excipiente anfipático, el cual es un derivado soluble en agua de la Vitamina E de una fuente natural. Éstos incluyen, por ejemplo, aquéllos con un número de polimerización de aproximadamente 1,000, el cual está comercialmente disponible en Eastman Fine Chemicals Kingsport, Tex., EUA. En adición a servir como una fuente de Vitamina E soluble en agua, se ha sugerido que la Vitamina E TPGS se utilice como un tensoactivo no iónico hidrofílico
25 que se pueda utilizar como un emulsionante, solubilizante, y

potenciador de la biodisponibilidad. Se cree que el tensoactivo no iónico de Vitamina E-TPGS utilizado en la presente invención ayuda en la reducción o inhibición de la precipitación del compuesto de la fórmula (I).

5 La Vitamina E TPGS, o la Vitamina E PEGilada, es un derivado de Vitamina E, en donde las subunidades de polietilenglicol están unidas por un diéster de ácido succínico en el hidroxilo del anillo de la molécula de Vitamina E, la Vitamina E TPGS. Dentro de la definición de Vitamina E TPGS, se incluyen
10 diferentes derivados químicos de Vitamina E TPGS, incluyendo los enlaces de éster y éter de distintas fracciones químicas.

Se prefieren en particular los derivados de succinato de polietilenglicol de D-alfa-tocoferilo (Vitamina E TPGS) con pesos moleculares de PEG de entre aproximadamente 500 y 6,000 Da. En
15 una modalidad preferida, la Vitamina E TPGS usada de acuerdo con la presente invención es el succinato de polietilenglicol 1,000 de D-alfa-tocoferilo (Vitamina E TPGS, tocoferlosano).

De acuerdo con la presente invención, la Vitamina E TPGS está presente en la composición farmacéutica en una cantidad en el
20 intervalo de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 45 por ciento, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 35 por ciento, o de aproximadamente el 30 por ciento al 45 por ciento. En una modalidad, la Vitamina E TPGS
25 está presente en la composición en aproximadamente el 15 a

aproximadamente el 35 por ciento, para producir una composición farmacéutica que tenga una distribución de tamaños de partículas sustancialmente uniforme.

El agente mejorador de disolución de la presente invención se
5 selecciona a partir del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores.

En la modalidad preferida, el agente mejorador de disolución es PEG, el cual es el polímero de óxido de etileno que se conforma en términos generales a la fórmula $H(OCH_2CH_2)_nOH$, en donde n
10 representa el peso molecular promedio del polímero.

Los tipos de PEG útiles en la presente invención se pueden categorizar por su estado de materia, es decir, si la sustancia existe en una forma sólida o líquida a temperatura y presión ambientales. Como se utiliza en la presente, "PEG líquido" se refiere a PEG que
15 tiene un peso molecular tal que la sustancia está en un estado líquido o semi-líquido a temperatura y presión ambientales. Por ejemplo, el PEG que tiene un peso molecular en el intervalo de entre 100 y menos de 950 es un PEG líquido. Estos PEGs incluyen, pero no se limitan a, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y
20 PEG 800.

Como se utiliza en la presente, "PEG sólido" se refiere al PEG que tiene un peso molecular tal que la sustancia está en un estado sólido a temperatura y presión ambientales. Por ejemplo, el PEG que tiene un peso molecular en el intervalo de entre 950 y 10,000,
25 es un PEG sólido. Estos PEGs incluyen, pero no se limitan a, PEG

1000, PEG 1550, PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 ó PEG 8000. Los PEGs sólidos particularmente útiles son aquéllos que tienen un peso molecular de entre 1,450 y 8,000. Son especialmente útiles como un PEG sólido, los PEG 1450, PEG 3350,
5 PEG 4000, PEG 8000, los derivados de los mismos y las mezclas de los mismos. Los PEGs de diferentes pesos moleculares están comercialmente disponibles como la serie CARBOWAX SENTRY de Dow Chemicals (Danbury, CT).

El poli-óxido de etileno ("PEO"), el cual tiene una estructura
10 idéntica a la del PEG, salvo por la longitud de la cadena y los grupos de extremo, también es adecuado para utilizarse en la presente invención. Hay diferentes grados de poli-óxido de etileno (PEO) comercialmente disponibles como POLIOX en Dow Chemicals. El poli-óxido de etileno (PEO), por ejemplo, tiene un
15 peso molecular en el intervalo de aproximadamente 100,000 a 7,000,000. El agente mejorador de disolución de la presente invención puede comprender PEG, PEO, y cualesquiera combinaciones de los anteriores.

En la modalidad preferida, el agente mejorador de disolución
20 es un PEG sólido. Más preferiblemente, un PEG sólido que es el PEG3350.

En una modalidad de ejemplo alternativa, el agente mejorador de disolución del vehículo consiste en un solo agente mejorador de disolución, por ejemplo, un PEG sólido, por ejemplo, los PEG 1450,
25 PEG 3350, PEG 4000 y PEG 8000. Por ejemplo, si la composición

farmacéutica comprende el PEG3350, la composición farmacéutica no contendría ningún otro agente mejorador de disolución.

En todavía otra modalidad de ejemplo alternativa, el agente mejorador de disolución del vehículo consiste en una mezcla de PEGs sólidos. Por ejemplo, el agente mejorador de disolución comprende PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 8000, los derivados de los mismos, y cualesquiera combinaciones y mezclas de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, el agente mejorador de disolución está presente en la composición farmacéutica en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 8 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 7 por ciento.

En una modalidad preferida, la composición farmacéutica es una composición de liberación inmediata.

La presente invención se refiere además a un proceso para la elaboración de una composición farmacéutica de la presente invención, mediante la formación de los gránulos mencionados por medio de una granulación de fusión, y entonces se formulan los gránulos mencionados en una forma de dosificación oral.

Como se utiliza en la presente, el término "granulación de fusión" se refiere al siguiente proceso de mezcla que comprende los

pasos de:

(a) formar una mezcla de un compuesto terapéutico de la fórmula (I) con por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, y por lo menos un agente mejorador de disolución
5 seleccionado a partir del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores,

(b) granular la mezcla utilizando una extrusora u otro equipo adecuado, por ejemplo, una mezcladora encamisada de alto
10 esfuerzo cortante, mientras que se calienta la mezcla hasta una temperatura por arriba de la temperatura de reblandecimiento del tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS; como se utiliza en la presente, la “temperatura de reblandecimiento” se refiere a la temperatura a la cual el tensoactivo no iónico experimenta un
15 cambio en el índice de disminución de la viscosidad como una función de la temperatura; y

(c) enfriar los gránulos hasta la temperatura ambiente, por ejemplo, a una velocidad controlada.

El calentamiento y la mezcla del compuesto de la fórmula (I)
20 con por lo menos el tensoactivo que es la Vitamina E TPGS, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, para formar los gránulos granulados en fusión, se pueden llevar a cabo, por ejemplo,
25 mediante el uso de un granulador de lecho fluidizado o de un

recipiente provisto con elementos mezcladores de alto esfuerzo cortante. La Vitamina E TPGS está presente en la composición farmacéutica en de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 45 por ciento, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 35 por ciento, o de aproximadamente el 30 por ciento al 45 por ciento. El agente mejorador de disolución está presente en la composición farmacéutica en de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 8 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente el 4 por ciento a aproximadamente el 7 por ciento. El compuesto de la fórmula (I), en particular el COMPUESTO A o el COMPUESTO B, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 35 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento.

Para efectuar el proceso de granulación de fusión es útil una extrusora. En general, una extrusora incluye tornillos giratorios dentro de un barril estacionario con un dado localizado en un extremo del barril. A lo largo de toda la longitud del tornillo, se proporciona una mezcla distributiva de los materiales (por ejemplo,

el compuesto terapéutico, el material retardante de la liberación, y cualesquiera otros excipientes necesarios) mediante la rotación del (de los) tornillo(s) dentro del barril. Conceptualmente, la extrusora se puede dividir en por lo menos tres secciones: una sección de alimentación; una sección de calentamiento, y una sección de medición. En la sección de alimentación, se alimenta la materia prima hacia dentro de la extrusora, por ejemplo, desde una tolva. La materia prima se puede agregar directamente a la tolva sin la necesidad de un solvente. En la sección de calentamiento, la materia prima se calienta a una temperatura mayor que la temperatura de reblandecimiento del material retardante de liberación. Después de la sección de calentamiento está una sección de medición, en donde los materiales mezclados se extruyen a través de un dado en una forma particular, por ejemplo, gránulos o tallarines, y se muelen adicionalmente para formar gránulos. Los tipos de extrusoras particularmente útiles en la presente invención son las extrusoras de un solo tornillo, de doble tornillo, y de múltiples tornillos, opcionalmente configuradas con paletas amasadoras. Se puede utilizar cualquier tipo de molino en la presente invención, como es conocido por un experto ordinario, por ejemplo, un molino de martillo Frewitt, utilizando un tamiz de 2 milímetros a una velocidad de 2,000 revoluciones por minuto.

Para elaborar el producto farmacéutico, se mezclan el compuesto de la presente invención, el compuesto terapéutico de la fórmula (I), y el tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS, en una

proporción en el intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, por ejemplo, de 1:1, 1:2, 1:9, 2:6, ó 3:2. De preferencia, la proporción está en el intervalo de aproximadamente 1:1 ó 1:2.

5 La mezcla de los componentes puede tener lugar durante o después del calentamiento. Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar primero y luego se funden, o bien se pueden mezclar y fundir de una manera simultánea.

10 En una modalidad, el proceso de la presente invención comprende los pasos de: (a) combinar o mezclar la cantidad total del compuesto terapéutico de la fórmula (I), el tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS, y el agente mejorador de disolución seleccionado a partir del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los
15 anteriores, (b) granular la mezcla utilizando una extrusora u otro equipo adecuado, por ejemplo, una mezcladora encamisada de alto esfuerzo cortante, mientras que se calienta la mezcla hasta una temperatura del producto por debajo del punto de fusión (de aproximadamente 38°C a aproximadamente 41°C) de la Vitamina E
20 TPGS; y (c) enfriar los gránulos hasta la temperatura ambiente, por ejemplo, a una velocidad controlada.

 En una modalidad adicional, el proceso de la presente invención comprende los pasos de: (a) dividir la cantidad total del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS en una primera porción y
25 una segunda porción, (a) combinar o mezclar la cantidad total del

compuesto terapéutico de la fórmula (I), la primera porción del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS, y la cantidad total del agente mejorador de disolución seleccionado a partir del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, (b) granular la mezcla utilizando una extrusora u otro equipo adecuado, por ejemplo, una mezcladora encamisada de alto esfuerzo cortante, mientras que se agrega lentamente la segunda porción del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPG a la mezcla, y mantener una temperatura del producto por debajo de aproximadamente 38°C, y (c) enfriar los gránulos hasta la temperatura ambiente, por ejemplo, a una velocidad controlada. Un experto ordinario en este campo será capaz de determinar la cantidad apropiada de Vitamina E TPGS para la primera porción y la segunda porción. De preferencia, la segunda porción del tensoactivo no iónico se calienta inicialmente hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C.

La mezcla se calienta durante la granulación hasta una temperatura por debajo de la temperatura de fusión de la Vitamina E TPGS, la cual es de aproximadamente 38°C a aproximadamente 41°C. La temperatura de la mezcla misma es referida como la “temperatura del producto”. De preferencia, la temperatura del producto se mantiene por debajo de aproximadamente 38°C durante la granulación.

Después de enfriarse, los gránulos se pueden moler, y

subsiguientemente se pueden cernir a través de un tamiz. Los tamaños de partículas adecuados para los gránulos incluyen, pero no se limitan a, el intervalo de entre aproximadamente 0.2 y aproximadamente 3 milímetros, de entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 2.5 milímetros, de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 milímetros, o de entre aproximadamente 1.25 y aproximadamente 2 milímetros. Una vez que se obtienen los gránulos granulados en fusión, los gránulos se puede formular en una forma de dosificación oral sólida (por ejemplo, tabletas, píldoras, grageas, caplets, cápsulas o bolsitas), o en una forma de dosificación oral líquida (por ejemplo, tragos, soluciones o bebidas). De preferencia, los gránulos se formulan en una cápsula o bolsita. Los gránulos se pueden rellenar en una cápsula o bolsita manualmente. De una manera alternativa, los gránulos se pueden rellenar en cápsulas utilizando un encapsulador Zinazi.

La presente invención se refiere además a una forma de dosificación oral, la cual comprende la composición farmacéutica de un compuesto terapéutico de la fórmula (I), la cual comprende gránulos que comprenden por lo menos el compuesto terapéutico de la fórmula (I) (véase más adelante), en particular el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o la 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona, o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato de los

mismos; por lo menos un tensoactivo no iónico que es Vitamina E-TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición; y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores. Las formas de dosificación orales útiles para la presente invención incluyen las formas de dosificación tanto sólidas como líquidas. Los ejemplos de las formas de dosificación orales sólidas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, tabletas, píldoras, grageas, caplets, cápsulas o bolsitas. Los ejemplos de las formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, tragos, soluciones o bebidas.

En la modalidad preferida, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación oral sólida. De preferencia, la forma de dosificación oral es una cápsula o bolsita. De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica se puede empacar en bolsitas de una sola dosis o de múltiples dosis, para disolverse dentro de la boca, debajo de la lengua, o se formulan en la forma de una tableta.

Una tableta se puede utilizar como una forma de dosificación oral adecuada. Después de que se enfrían y se tamizan los gránulos, la mezcla se puede mezclar adicionalmente, por ejemplo, a través de una mezcladora en V, y subsiguientemente se comprime o se moldea en una tableta monolítica. La tableta se puede recubrir opcionalmente con un recubrimiento funcional o no funcional, como

es conocido en la materia. Los ejemplos de las técnicas de recubrimiento incluyen, pero no se limitan a, recubrimiento con azúcar, recubrimiento de película, microencapsulación, y recubrimiento por compresión. Los tipos de recubrimientos incluyen, pero no se limitan a, recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación sostenida, y recubrimientos de liberación controlada.

Se puede utilizar cualquier cápsula como se conoce en la materia, para encapsular la composición farmacéutica de la presente invención. Un ejemplo de esta cápsula es el de las cápsulas de gelatina duras, por ejemplo, CONI-SNAP manufacturadas por Capsugel de Morris Plains, N.J. Los tamaños adecuados para estas cápsulas incluyen, pero no se limitan a, los tamaños Números 00 a 5.

Se puede utilizar cualquier bolsita como se conoce en la materia como la forma de dosificación para la composición farmacéutica de la presente invención. Un ejemplo de esta bolsita es la bolsita MONUROL (fosfomicina-trometamina) manufacturada por Zambon Suiza Ltd.

Se puede utilizar cualquier bebida/alimento líquido o semi-líquido, el cual pueda ser consumido con seguridad por el sujeto, para administrar la composición farmacéutica de la presente invención. Un experto ordinario entendería la forma de calcular y administrar la dosificación apropiada del compuesto de la fórmula (I) en esa bebida/alimento líquido o semi-líquido. En esta modalidad, los gránulos de la composición farmacéutica se pueden

mezclar en una bebida líquida (por ejemplo, agua, leche, o una soda), o en un alimento semi-líquido (por ejemplo, yogurt).

Las formas de dosificación orales de la presente invención pueden comprender opcionalmente además los excipientes convencionales adicionales utilizados para productos farmacéuticos. Los ejemplos de estos excipientes incluyen, pero no se limitan a, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, derrapantes, estabilizantes y rellenos, diluyentes, colorantes, saborizantes y conservadores. Un experto ordinario en la materia puede seleccionar uno o más de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación oral sólida mediante experimentación de rutina y sin una carga indebida. La cantidad de cada excipiente utilizada puede variar dentro de los intervalos convencionales en este campo. Las siguientes referencias, que se incorporan todas a la presente como referencia, dan a conocer las técnicas y los excipientes utilizados para formular las formas de dosificación orales. Véase *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4^a Edición, Rowe y colaboradores, Editores, American Pharmaceuticals Association (2003); y *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 20^a Edición, Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2003).

Estos excipientes convencionales opcionales adicionales se pueden incorporar en la forma de dosificación oral, ya sea mediante la incorporación del uno o más excipientes convencionales en la

mezcla inicial antes o durante la granulación de fusión, o bien mediante la combinación del uno o más excipientes convencionales con los gránulos en la forma de dosificación oral. En esta última modalidad, la mezcla combinada se puede mezclar adicionalmente, por ejemplo, a través de una mezcladora en V, y subsiguientemente se comprime o se moldea en una tableta, por ejemplo, una tableta monolítica, se encapsula mediante una cápsula, o se rellena en una bolsita.

Los ejemplos de los desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo, polivinil-pirrolidona reticulada o crospovidona, por ejemplo, POLIPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada o croscarmelosa de sodio, por ejemplo, AC-di-SOL de FMC; y carboxi-metil-celulosa de calcio reticulada; polisacáridos de soya; y goma guar. El desintegrante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la composición. En una modalidad, el desintegrante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición.

Los ejemplos de los aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y los derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, por

ejemplo, AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, e hidroxipropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante
5 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento, por ejemplo, del 2 al 20 por ciento en peso de la composición.

Los ejemplos de los lubricantes farmacéuticamente aceptables y de los derrapantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero
10 no se limitan a, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo, y celulosa microcristalina. El lubricante puede estar presente en una cantidad
15 de aproximadamente el 0 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso de la composición. En una modalidad, el lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 1.5 por ciento en peso de la composición. El derrapante puede estar presente en una cantidad
20 de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 10 por ciento en peso.

Los ejemplos de los rellenos farmacéuticamente aceptables y de los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos,
25 dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina,

celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. El relleno y/o el diluyente, por ejemplo, puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0 por ciento a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición.

5 La utilidad de todas las composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede observar en una prueba clínica convencional, por ejemplo, en donde las indicaciones conocidas de las dosificaciones del fármaco dan niveles en sangre terapéuticamente efectivos del compuesto terapéutico; por ejemplo,
10 utilizando dosificaciones en el intervalo de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 5 gramos, de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1.5 gramos, de preferencia de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,600 miligramos por persona, de preferencia de aproximadamente 800
15 miligramos a aproximadamente 1,600 miligramos por persona, de preferencia de aproximadamente 800 miligramos a aproximadamente 1,400 miligramos por persona, de preferencia de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos por persona al día, o de aproximadamente 200
20 miligramos a aproximadamente 400 miligramos por persona al día, divididos de preferencia en 1 a 3 dosis individuales, las cuales, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño.

 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, en
25 particular de una enfermedad proliferativa que responda a la

inhibición de las cinasas de lípido y/o a las cinasas de proteína relacionadas con la cinasa PI3, seleccionada a partir de un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, de ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, en especial carcinoma de colon o adenoma colo-rectal, o un tumor de cuello y cabeza, una hiper-proliferación epidérmica, cáncer endometrial, soriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia. Otras enfermedades incluyen síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana, o las enfermedades en donde se activa de una manera aberrante la senda de PI3K/PKB. Las enfermedades adicionales que se pueden tratar con la composición farmacéutica de la presente invención se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2006/122806, la cual se incorpora a la presente como referencia. De una manera muy preferible, la enfermedad tratada es una enfermedad proliferativa que responde a la inhibición de la cinasa PI3.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser además útiles para el tratamiento de las enfermedades dependientes de la cinasa mTOR que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2008/103636, la cual se incorpora a la presente como referencia. Los síndromes con una relación molecular a la mala regulación de la actividad de la cinasa

mTOR establecida o potencial se describen, por ejemplo, en “K. Inoki y colaboradores; Disregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease, Nature Genetics, Volumen 37, 19-24”; “D.M. Sabatini; mTOR and cancer: insights into a complex relationship, Nature Reviews, Volumen 6, 729-734”; y en “B.T. Hennessy y colaboradores; Exploiting the PI3K/Akt pathway for cancer drug discovery, Nature Reviews, Volumen 4, 988-1004”, los cuales se incorporan todos a la presente solicitud como referencia, incluyendo las citas referenciadas en los mismos, y son como sigue: Rechazo de trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo, para el tratamiento de los receptores, por ejemplo, de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea; enfermedad del injerto contra el huésped, tal como en seguida del trasplante de médula ósea; restenosis, esclerosis tuberosa; linfangioleiomiomatosis; retinitis pigmentosa; enfermedades autoinmunes, incluyendo encefalomiелitis, diabetes mellitus dependiente de insulina, lupus, dermatomiositis, artritis y enfermedades reumáticas; leucemia linfoblástica aguda resistente a esteroides; enfermedades fibróticas, incluyendo esclerodermia, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis quística; hipertensión pulmonar; inmunomodulación; esclerosis múltiple; síndrome de VHL; complejo de Carney; poliposis adenomatosa familiar; síndrome de poliposis juvenil; síndrome de Birt-Hogg-Duke; cardiomiopatía hipertrófica familiar; síndrome de Wolf-Parkinson-White; trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson, de

Huntington, de Alzheimer, y demencias causadas por las mutaciones de tau, ataxia espinocerebelar tipo 3, enfermedad de neuronas motoras causada por mutaciones SOD1, lipofucinosis ceroides neuronal / enfermedad de Batten (neurodegeneración pediátrica);
5 degeneración macular húmeda y seca; consunción muscular (atrofia, caquexia), y miopatías, tales como enfermedad de Danon; infecciones bacterianas y virales, incluyendo *M. tuberculosis*, estreptococos del grupo A, HSV tipo I, infección por VH; neurofibromatosis, incluyendo neurofibromatosis tipo 1; síndrome de
10 Peutz-Jeghers, o cualesquiera combinaciones adicionales de las mismas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC de aproximadamente 200 a aproximadamente 70,000
15 ng*h/ml del compuesto de la fórmula (I), o de un tautómero del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o de un hidrato o un solvato del mismo, en el plasma del sujeto. En otras modalidades, la cantidad administrada es suficiente para proporcionar una AUC de aproximadamente 500 a 43,000 ng*h/ml en
20 el plasma del sujeto. En otras modalidades, la AUC es de aproximadamente 1,000 a 21,000 ng*h/ml en el plasma del sujeto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una cápsula o bolsita suficiente para proporcionar una AUC de aproximadamente 200 a aproximadamente 70,000
25 ng*h/ml del compuesto de la fórmula (I), o de un tautómero del

mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o de un hidrato o un solvato del mismo, en el plasma de un sujeto, después de su administración al sujeto. En otras modalidades, la cantidad administrada es suficiente para proporcionar una AUC de
5 aproximadamente 500 a 43,000 ng*h/ml en el plasma del sujeto. En otras modalidades, la AUC es de aproximadamente 1,000 a 21,000 ng*h/ml en el plasma del sujeto.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en una bolsita suficiente para proporcionar
10 por lo menos una AUC de aproximadamente 400 a aproximadamente 15,000 ng*h/ml del compuesto de la fórmula (I), o de un tautómero del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o de un hidrato o un solvato del mismo, en el plasma del sujeto, después de su administración al sujeto.

15 La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de un sujeto que padezca de una enfermedad, condición o trastorno que se pueda tratar con un compuesto terapéutico de la fórmula (I), el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de la
20 presente invención, a un sujeto que necesite dicho tratamiento. Las enfermedades y los atributos farmacocinéticos descritos anteriormente son otras modalidades de este aspecto de la presente invención, y se incorporan a la presente como referencia.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de una
25 composición farmacéutica de la presente invención, la cual

comprende un compuesto de la fórmula (I), en particular el COMPUESTO A o el COMPUESTO B, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa seleccionada a partir de un tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, 5 estómago, tumores gástricos, de ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, sarcoma, glioblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, en especial carcinoma de colon o adenoma colo-rectal, o un tumor de cuello y cabeza, una 10 hiper-proliferación epidérmica, cáncer endometrial, soriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, linfomas, un carcinoma mamario o una leucemia, síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Dudos, síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en donde se active de una 15 manera aberrante la senda de PI3K/PKB. La presente invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica de la presente invención, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), en particular el COMPUESTO A o el COMPUESTO B, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una 20 enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, como se define en la Publicación Internacional Número WO2008/103636.

La presente invención se refiere además a un kit, el cual comprende: (a) una composición farmacéutica oral que comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula 25 (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E

TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento en peso de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, y

- 5 (b) instrucciones escritas, en donde estas instrucciones escritas disponen que la composición farmacéutica oral se pueda tomar entre treinta minutos antes del consumo de alimento hasta aproximadamente dos horas después del consumo de alimento. De preferencia, las instrucciones escritas disponen que la composición
- 10 farmacéutica oral se pueda tomar desde inmediatamente hasta aproximadamente treinta minutos después del consumo de alimento.

El kit puede comprender, además de las instrucciones escritas, como se menciona anteriormente, de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 5 gramos, de aproximadamente 10

15 miligramos a aproximadamente 1.5 gramos, de preferencia de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,600 miligramos por persona, de preferencia de aproximadamente 800 miligramos a aproximadamente 1,600 miligramos por persona, de preferencia de aproximadamente 800 miligramos a

20 aproximadamente 1,400 miligramos por persona, de preferencia de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramos por persona al día, o de aproximadamente 200 miligramos a aproximadamente 400 miligramos por persona al día, divididos de preferencia en 1 a 3 dosis individuales, las cuales, por

25 ejemplo, pueden ser del mismo tamaño.

La presente invención se refiere además al uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento en peso de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, con el alimento, en donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración de la composición farmacéutica a un sujeto sin alimento.

En una modalidad, se proporciona el uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, en donde la composición farmacéutica se administra con el alimento a un sujeto que lo necesite, en donde se incrementa la C_{max} comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento. En una modalidad adicional, la C_{max} se incrementa por cuando menos el 20 por ciento, comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento.

En una modalidad, se proporciona el uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, en donde la composición farmacéutica se administra con el alimento a un sujeto que lo necesite, en donde se incrementa la AUC_{final} comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento. En una modalidad adicional, la AUC_{final} se incrementa por cuando menos el 15 por ciento, comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento.

La presente invención se refiere además al uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento en peso de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, en donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) a un sujeto sin alimento.

En una modalidad, se proporciona el uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, en donde la composición farmacéutica se administra con el alimento a un sujeto que lo necesite, en donde se incrementa la $C_{\max}$ comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) a un sujeto sin alimento. En una modalidad adicional, la $C_{\max}$ se incrementa por cuando menos el 20 por ciento, comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) sin alimento.

En una modalidad, se proporciona el uso de la composición farmacéutica de la presente invención, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, en donde la composición farmacéutica se administra con el alimento a un sujeto que lo necesite, en donde se incrementa la AUC_{final} comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) a un sujeto sin alimento. En una modalidad adicional, la AUC_{final} se incrementa por cuando menos el 15 por ciento, comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) sin alimento.

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad

terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), en donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración de la composición farmacéutica a un sujeto sin alimento.

En una modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), en donde se incrementa la AUC_{final} comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento. En una modalidad adicional, la AUC_{final} se incrementa por cuando menos el 15 por ciento, comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento.

En una modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica, en donde la C_{max} se incrementa comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento. En una modalidad adicional, la C_{max} se incrementa por cuando menos el 20 por ciento,

comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento.

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con
5 el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), en donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento
10 da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) a un sujeto sin alimento.

En una modalidad, se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con
15 el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I), en donde se incrementa la AUC_{final} comparándose con la administración de la
20 composición farmacéutica sin alimento. En una modalidad adicional, la AUC_{final} se incrementa por cuando menos el 15 por ciento, comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) a un sujeto sin alimento.

En una modalidad, se proporciona un método para el
25 tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad

dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con el alimento, a un sujeto que lo necesite, una composición farmacéutica de la presente invención que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica, en donde se incrementa la C_{max} comparándose con la administración de la composición farmacéutica sin alimento. En una modalidad adicional, la C_{max} se incrementa por cuando menos el 20 por ciento, comparándose con la administración del compuesto de la fórmula (I) a un sujeto sin alimento.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención descrita en la presente. Los Ejemplos pretenden solamente sugerir un método para practicar la presente invención.

En seguida se estipulan las cantidades de los ingredientes, representadas mediante el porcentaje en peso de la composición farmacéutica, utilizadas en cada ejemplo. Para una cápsula o bolsita, cuando se calcula el peso de la composición farmacéutica (es decir, el peso del relleno de la cápsula o bolsita), el peso de la cubierta de la cápsula o bolsita misma se excluye del cálculo.

Ejemplo 1

Ingrediente	Porcentaje (peso/peso)	Cantidad por unidad de dosifi- cación (mg) – 200 mg de base libre	Cantidad por unidad de dosifi- cación (mg) – 400 mg de base libre
Sal de	39.1%	273.4	546.8

	Ingrediente	Porcentaje (peso/peso)	Cantidad por unidad de dosifi- cación (mg) – 200 mg de base libre	Cantidad por unidad de dosifi- cación (mg) – 400 mg de base libre
5	monotosilato de 2-			
10	metil-2-[4-(3-metil- 2-oxo-8-quinolin-3- il-2,3-dihidro- imidazo-[4,5-c]- quinolin-1-il)- fenil]-propionitrilo			
15	Succinato de polietilenglicol 1000 de D-alfa- tocoferilo	41.1%	288.0	576.0
	Manitol	11.2%	78.6	157.2
20	Polietilenglicol (PEG) 3350	4.0%	28.0	56.0
	Crospovidona	4.57%	32.0	64.0
25	PESO TOTAL DEL RELLENO	100.0%	700.0	1400.0

Cada uno de los ingredientes anteriores se miden y se pesan individualmente. La Vitamina E TPGS está comercialmente disponible en la compañía Eastman Fine Chemicals Kingsport, Tex., EUA. El manitol está comercialmente disponible en la compañía Roquette GMBH. El PEG3350 está comercialmente disponible en la compañía Clariant GMBH. La crospovidona está comercialmente disponible en la compañía International Specialty Products Corporation. Subsiguientemente, la cantidad total de Vitamina E TPGS se divide en dos porciones que tienen el 56 por ciento (parte 1), y el 44 por ciento (parte 2) de la cantidad total. La parte 1 de la Vitamina E TPGS se carga en un recipiente del tamaño adecuado, y se congela durante la noche o con hielo seco, y entonces la Vitamina E TPGS congelada se muele en seco a velocidad media, y se tamiza a través de una máquina homoloide Fitzmill JT adaptada con una Malla #0079.

Para el proceso de granulación, cada uno de los siguientes ingredientes se carga en un tazón del granulador del tamaño adecuado en una mezcladora de alto esfuerzo cortante Collette^{MR} GRAL^{MR}: (1) sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo, (2) Manitol, (3) Crospovidona, (4) PEG 3350, y (5) Succinato de Vitamina E PEG (Parte 1). Los materiales se mezclan en seco durante 5 minutos con el ajuste PLOW a Baja Velocidad, y se registra la temperatura del polvo mezclado. La mezcla entonces se deja enfriar en el granulador hasta que se alcance una

temperatura menor o igual a 22 °C.

La Parte 2 de la Vitamina E TPGS se carga en un recipiente del tamaño adecuado, y se calienta hasta que se funde, en un intervalo de temperatura de 50 °C a 70 °C.

5 Después de arrancar la mezcladora de alto esfuerzo cortante Collette^{MR} GRAL^{MR} con el ajuste PLOW a Baja Velocidad, se agrega la cantidad requerida de la Parte 2 de la Vitamina E TPGS a la mezcla dentro de dos (2) minutos. Se deja que se continúe mezclando la siguiente mezcla en la mezcladora de alto esfuerzo cortante (con los ajustes PLOW y CHOPPER en Alta Velocidad) 10 durante un (1) minuto adicional. Después de establecer PLOW y CHOPPER en Baja Velocidad, se permite que se continúe mezclando la mezcla en el granulador de alto esfuerzo cortante durante un tiempo máximo de 25 minutos hasta que se formen los 15 gránulos apropiados. La temperatura del producto se debe mantener a menos de 38 °C a través de toda la mezcla. Los gránulos formados se tamizan manualmente utilizando un tamiz de malla tamaño 14, y se colocan en un recipiente adecuado.

Después de que se termina la tamización, todos los gránulos 20 se enfrían utilizando ya sea un congelador o bien hielo seco hasta una temperatura de 0 °C o menor. Los gránulos enfriados se tamizan adicionalmente utilizando un oscilador Frewitt GLA adaptado con un tamiz de malla tamaño 14 para reducir o remover los gránulos de tamaño más grande.

25 Los gránulos tamizados obtenidos a partir del proceso anterior

se cargan en una bandeja grande del tamaño adecuado de una mezcladora de bandeja, y se mezclan juntos por 150 revoluciones. Después de mezclarse, los gránulos se rellenan manualmente en bolsitas.

5

Ejemplo 2

	Ingrediente	Porcentaje (peso/peso)	Cantidad por unidad de dosificación (mg) - 200 mg de base libre
10	Sal de monotosilato del 2- metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8- quinolin-3-il-2,3-dihidro- imidazo-[4,5-c]-quinolin-1- il)-fenil]-propionitrilo	39.1%	273.4
15	Succinato de polietilenglicol 1000 de D-alfa-tocoferilo	41.1%	288.0
	Manitol	11.2%	78.6
20	Polietilenglicol 3350	4.6%	32
	Crospovidona	4.0%	28
25	TOTAL	100.0%	700.0

El Ejemplo 2 se hace empleando el mismo método que se da a conocer para el Ejemplo 1; sin embargo, los gránulos finales se rellenan en cápsulas utilizando la máquina de encapsulación Zanasi.

5

Ejemplo 3

	Ingrediente	Porcentaje (peso/peso)	Cantidad por unidad de dosifi- cación (mg) - 200 mg de base libre	Cantidad por unidad de dosifi- cación (mg) – 50 mg de base libre
10	Sal de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3- metil-2-oxo-8- quinolin-3-il-2,3- dihidro-imidazo-[4,5- c]-quinolin-1-il)- fenil]-propionitrilo	34.2%	273.4	68.4
15	Succinato de polietilenglicol 1000 de D-alfa-tocoferilo	36.0%	288.0	72.00
20	Manitol	21.3%	170.6	42.7
	Polietilenglicol 3350	4.5%	36.0	9.00
25	Crospovidona	32.0%	32	8.00

Ingrediente	Porcentaje (peso/peso)	Cantidad por unidad de dosifi- cación (mg) - 200 mg de base libre	Cantidad por unidad de dosifi- cación (mg) – 50 mg de base libre
TOTAL	100.0%	800.0	200.0

El Ejemplo 3 se hace empleando el mismo método que se da a conocer para el Ejemplo 1; sin embargo, a la mezcla inicial se le agrega la cantidad total de succinato de polietilenglicol 1000 de D-
 10 alfa-tocoferilo, y los gránulos se forman mediante extrusión de fusión utilizando una extrusora de fusión de 17 milímetros, subsiguientemente se tamiza utilizando un Molino Homoloide Fitz adaptado con un tamiz Número 0079, y finalmente se rellena manualmente en cápsulas. 273.4 miligramos y 68.4 miligramos de la
 15 sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo son equivalentes a 200 miligramos y 50 miligramos de la base libre, respectivamente.

Ejemplo 4

Ingrediente	Porcentaje (peso/peso)	Cantidad por unidad de dosifica- ción (mg)	Cantidad por unidad de dosifica- ción (mg)	Cantidad por unidad de dosifica- ción (mg)	Cantidad por unidad de dosifica- ción (mg)
Sal de mono-	59.4%	136.7	205.1	273.4	341.8

	Ingrediente	Porcentaje (peso/peso)	Cantidad por unidad de dosifica- ción (mg)	Cantidad por unidad de dosifica- ción (mg)	Cantidad por unidad de dosifica- ción (mg)	Cantidad por unidad de dosifica- ción (mg)
5	tosilato de 2- metil-2-[4-(3- metil-2-oxo-8- quinolin-3-il- 2,3-dihidro- imidazo-[4,5- c]-quinolin-1- il)-fenil]- propionitrilo					
10						
15	Succinato de polietilenglicol 1000 de D- alfa-tocoferilo	33.6%	77.3	116.0	154.6	193.3
20	Polietilenglicol 3350	7.0%	16.0	24.0	32.0	40.0
	TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%

El Ejemplo 4 se hace empleando el mismo proceso que en el
Ejemplo 1; sin embargo no se agrega manitol o crospovidona a la

mezcla inicial.

Ejemplo 5 – Estudios en Perros

Las siguientes dos variantes de formulación se preparan *in situ* antes de su administración a los perros:

5	Ingredientes	Variante 1 (mg/unidad)	Variante 2 (mg/unidad)
10	Sal de monotosilato de 2-metil-2-[4-(3- metil-2-oxo-8- quinolin-3-il-2,3- dihidro-imidazo-[4,5- c]-quinolin-1-il)- fenil]-propionitrilo	68.5 mg* (10.5%)	68.5 mg* (38.5%)
15	Succinato de polietilenglicol 1000 de D-alfa-tocoferilo	500.0 mg (77.0%)	72.5 mg (40.7%)
20	Manitol	26.5 mg (4.1%)	23.0 mg (12.9%)
	Polietilenglicol 3350	32.5 mg (5%)	8.0 mg (4.5%)
	Crospovidona	22.5 (3.5%)	6.0 mg (3.4%)
25	Peso de relleno/ cápsula	650	178

- 68.5 miligramos de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo son equivalentes a 50 miligramos de la base libre del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo.

Ambas formulaciones se hacen de acuerdo con el mismo proceso que en el Ejemplo 1; sin embargo, se agrega la cantidad total de succinato de polietilenglicol 1000 de D-alfa-tocoferilo a la mezcla inicial, y los gránulos se forman mediante extrusión de fusión utilizando una extrusora de fusión de 17 milímetros, y subsiguientemente se tamizan utilizando un Molino Homoloide Fitz adaptado con un tamiz Número 0079.

Prueba de Disolución en 2 Pasos

Las cápsulas que contienen ya sea el COMPUESTO A solo, o bien las Variantes de Formulación 1 ó 2, se evalúan por separado utilizando una prueba de disolución en 2 pasos. Este análisis compara el perfil de disolución de las cápsulas que contienen 68.5 miligramos por unidad de sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo (la cual es equivalente a 50 miligramos de la base libre del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo) a un pH de 2 y a un pH de 6.8.

Para este análisis, las cápsulas que contienen ya sea el

COMPUESTO A solo, o la Variante de formulación 1, o la Variante 2, se colocan en 900 mililitros de HCl a un pH de 2, y entonces se agitan en un Aparato USP II girando a 50 revoluciones por minuto durante 10 a 100 minutos (con agitación rápida de aproximadamente el minuto 60 al minuto 90). En el punto del tiempo de aproximadamente 100 minutos, este medio se ajusta a un pH de 6.8 y a un volumen de 1,000 mililitros, y entonces se agita en un Aparato USP II girando a 50 revoluciones por minuto. Las muestras se filtran utilizando un filtro de flujo completo Varian de 100 micras, y se analizan mediante HPLC.

Como se muestra en la Figura 2, los resultados de esta Prueba de Disolución en 2 Pasos demuestra claramente que la composición farmacéutica de la presente invención mejora de una manera significativa la disolución del COMPUESTO A comparándose con el compuesto solo. En adición, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una liberación del fármaco similar tanto a un pH de 2 como a un pH de 6.8, mientras que el COMPUESTO A solo tiene una liberación del fármaco de aproximadamente el 0 por ciento a un pH de 6.8. Estos datos confirman adicionalmente que la composición farmacéutica mantiene con éxito el COMPUESTO A en sus concentraciones supersaturadas.

Estudio en Perros

En este estudio, a dos grupos (n = 3 por grupo) de perros Beagle de raza pura machos (originados a partir de la colonia ADME que se origina de las granjas Marshall, North Rose, NY) se les

administran oralmente dos cápsulas que contienen una cantidad de sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a un total de 50 miligramos de la base libre (referida como “50 miligramos del Compuesto A” para la descripción de este estudio).

Cada perro pesa entre 8 y 13 kilogramos. Durante el estudio, los perros se alojan individualmente en jaulas apropiadamente marcadas, y se identifican con números consecutivos. Los perros se pesan en la semana anterior a la dosificación.

Para la administración, cada perro de los grupos 1 y 2 recibe dos cápsulas que contienen 25 miligramos del COMPUESTO A, seguidas por 50 mililitros de agua por medio de intubación oral forzada. Al grupo 1 se le administran oralmente dos cápsulas de 25 miligramos que tienen el equivalente a la Variante de Formulación 1, mientras que al grupo 2 se le administran oralmente dos cápsulas de 25 miligramos que tienen el equivalente a la Variante de Formulación 2.

Se recolectan muestras de sangre en serie de cada perro antes de la dosis y a las 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de su administración. Se recolectan aproximadamente 2 mililitros de sangre venosa entera. Las muestras de sangre se recolectan por la vena cefálica hacia un tubo de recolección de sangre de 2.5 mililitros, utilizando EDTA como un anticoagulante. Las muestras se centrifugan y el plasma se separa y se transfiere a

frascos criogénicos de polipropileno. Las muestras de plasma se almacenan a menos o igual a -20 °C antes del análisis.

La concentración del COMPUESTO A en el plasma se mide mediante un ensayo validado en fila de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS/MS) (Bioanalytics ubicada en East
5 Hanover, NJ). Se utilizan los siguientes instrumentos y ajustes para la LC-MS/MS:

Instrumento: TomTec Quadra 96

Condición de LC: Columna: ACE Fenilo, 3 micras, (50 x 4.6
10 milímetros), Mac-Mod Analytical); temperatura: 30 °C; elución isocrática: [A: ácido fórmico al 0.1 por ciento en agua, B: ácido fórmico al 0.1 por ciento en acetonitrilo : metanol (50:50, volumen/volumen), (A:B, 30:70, volumen/volumen)]; velocidad de flujo: 1.0 mililitro/minuto; volumen de inyección: 10 microlitros.

15 Sistema de LC: Bombas: Shimadzu LC-20AD; Auto-muestreador: Shimadzu SIL 20-AC; Horno: Shimadzu CTO 20-AC.

Espectrómetro de masas: API4000, Applied Biosystems.

Ajustes del espectrómetro de masas: Condiciones de MS (ESI: Temperatura de la fuente: 450 °C, voltaje: 5500 V, Tiempo de
20 alojamiento: 150 milisegundos para el Compuesto A y [m+4]Compuesto A.); Masas - Compuesto A (Precursor de iones: m/z 470.3; Producto de iones: m/z 443.1; Energía de colisión (CE): 49 (eV); Potencial de desaglomeración (DP): 146 (eV)); Masas - ISTD (Precursor de iones: m/z 474.3; Producto de iones: m/z 447.3;
25 Energía de colisión (CE): 55 (eV); Potencial de desaglomeración

(DP): 141 (eV)).

Las curvas de concentración-tiempo se analizan empleando métodos no compartimentales con el programa WinNonlin, versión 5.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Se registra la concentración más alta del compuesto progenitor en plasma (C_{max}), y las veces que se presenta (T_{max}). La AUC_{final} se calcula utilizando la regla trapezoidal lineal.

Los siguientes resultados se obtienen a partir del estudio anterior en perros:

10	Variante de Formulación	Perro	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{final} (hr*ng/mL)	T_{1/2} (hr)
	1	Perro 1	2	78	436	5
	1	Perro 2	2	295	1850	5.7
15	1	Perro 3	2	183	880	4.5
	Promedio		2	185	1060	5.1
	CV%			59	68	
20						
	2	Perro 1	4	78.6	503	6.9
	2	Perro 2	2	23.1	225	7
25	2	Perro 3	2	247	1270	6.4

Variante de Formulación	Perro	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{final} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (hr)
Promedio		2.7	116	666	6.8
CV%			101	81	

Los resultados de este estudio en perros muestra claramente que la composición farmacéutica de la presente invención mejora de una manera significativa la absorción y la biodisponibilidad del compuesto terapéutico *in vivo*.

Ejemplo 6

A las voluntarias humanas hembras saludables de 18 a 55 años de edad, que son ya sea post-menopáusicas o bien quirúrgicamente estériles, se les administra oralmente una dosis de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a un total de 25 miligramos de la base libre. A las pacientes se le administra oralmente una dosis de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a un total de 25 miligramos de la base libre, ya sea como una formulación estándar en Cápsula de Gelatina Dura, o bien como la Cápsula de Gelatina Dura que comprende la composición farmacéutica de la presente invención ("Cápsula de Gelatina Dura SDS").

La formulación estándar en Cápsula de Gelatina Dura es una composición farmacéutica granulada en húmedo que incluye una cantidad de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-

5 propionitrilo equivalente a un total de 25 miligramos de la base libre, y que corresponde a la siguiente composición (en donde las cantidades son los porcentajes del peso del relleno de la cápsula):

	Componente	Composición por unidad (mg) (% por unidad)
10	FASE INTERNA	
15	Sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo	136.7 mg (59.9%)
	Lactosa - Malla 200	41.0 mg (18%)
	Polivinil-pirrolidona K30	7.8 mg (3.42%)
20	Crospovidona XL	9.8 mg (4.27%)
	FASE EXTERNA	
	Almidón 1500	29.7 mg (13.0%)
25	Lactosa - Malla 200	--

Componente	Composición por unidad (mg) (% por unidad)
Aerosil	1.14 (0.50%)
Estearato de magnesio	2.28 mg (1.0%)

5

10

15

136.7 miligramos de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo es equivalente a 100 miligramos de la base libre del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo. La Cápsula de Gelatina Dura SDS incluye una cantidad de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a un total de 25 miligramos de la base libre, y corresponde a la formulación que se da a conocer en el Ejemplo 3 en la presente.

20

25

El estudio se conduce en dos partes que incluyen: (a) tres períodos de tratamiento y seis secuencias (n = 18) para probar el efecto de un alimento ligero sobre la exposición al fármaco cuando se administra a los pacientes la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura, y (b) cinco períodos de tratamiento y diez secuencias de tratamiento (n = 20) para probar el efecto de la formulación del fármaco y la presencia de un alimento ligero, comparando la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura

con la Cápsula de Gelatina Dura SDS.

A cada sujeto saludable se le proporciona un período de rastreo de hasta 2 semanas, un período de línea base empezando en el día anterior a cada dosis, un período de dosificación en la
5 empresa y de recolección de muestras de por lo menos 24 horas después de cada dosis, un período de eliminación de por lo menos 7 días después de cada dosis, y una cita de final del estudio. Los sujetos saludables se ponen en ayunas durante la noche antes de recibir 25 miligramos (aproximadamente 0.3 miligramos/kilogramo)
10 ya sea de la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura, o bien de la Cápsula de Gelatina Dura SDS, con el estómago vacío, seguidos por un ayuno adicional de 4 horas antes de un almuerzo convencional (es decir, en ayunas) ó 30 minutos después de un alimento ligero (es decir, con alimento). La sangre se recolecta en
15 los puntos del tiempo seleccionados durante un período de 24 horas en seguida de cada dosis. Las muestras se recolectan de los sujetos saludables bajo las condiciones en ayunas y con alimento. Para la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura bajo condiciones en ayunas, la exposición al fármaco es cuantificable
20 hasta 10 horas después de la dosis, mientras que las otras condiciones probadas son cuantificables hasta 12 horas después de la dosis.

Las muestras de sangre venosa entera se centrifugan, y se aísla el suero o el plasma. Estas muestras de suero o de plasma se
25 almacenan a $\leq -15^{\circ}\text{C}$ antes de embarcarse para su análisis mediante

un ensayo en fila validado de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS/MS) (Bioanalytics, East Hanover, NJ). Los valores debajo del límite inferior de cuantificación de aproximadamente 1 nanogramo/mililitro se reportan como 0.0 nanogramos/mililitro. El límite inferior de cuantificación es de aproximadamente 1 nanogramo/mililitro.

Las curvas de concentración-tiempo se analizan empleando métodos no compartimentales (Pharsight WinNonlin versión 5.2). $AUC_{0-t_{final}}$ es el área debajo de la curva de concentración-tiempo hasta la última concentración mensurable. AUC_{0-inf} es el área debajo de la curva de concentración-tiempo extrapolada hasta el infinito. C_{max} es la concentración máxima (pico) después de la administración oral del fármaco. T_{final} es el tiempo hasta la última concentración mensurable. T_{max} es el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (pico) en seguida de la administración oral del fármaco.

Se obtienen los siguientes resultados a partir del estudio anterior:

Parámetros PK	Formulación estándar de Cápsula de Gelatina Dura (en ayunas)	Formulación estándar de Cápsula de Gelatina Dura (con alimento)	Cápsula de Gelatina Dura SDS (en ayunas)	Cápsula de Gelatina Dura SDS (con alimento)
No. de sujetos	19	12	19	18

	Parámetros PK	Formulación estándar de Cápsula de Gelatina Dura (en ayunas)	Formulación estándar de Cápsula de Gelatina Dura (con alimento)	Cápsula de Gelatina Dura SDS (en ayunas)	Cápsula de Gelatina Dura SDS (con alimento)
5	saludables				
	$T_{\max}$ (h)	1.5	3	1	2
10	$C_{\max}$ (ng/mL)	13.8434	14.5982	13.9639	18.2628
	$AUC_{0-t_{\text{final}}}$ (ng*hr/mL)	36.9194	42.5564	34.1146	51.8920
15	$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/ mL)	39.9523	45.8383	37.8396	55.1631
	T_{final} (h)				
20	$AUC_{0-\infty}$ (CV (%) media geométrica)	68.57	50.79	45.94	39.91
25	$C_{\max}$ (CV (%) media geométrica)	58.47	47.40	49.41	56.70

Bajo condiciones en ayunas, la cápsula de formulación SDS proporciona una exposición total media al fármaco (AUC_{0-inf}), y una máxima exposición media al fármaco (C_{max}) similar a la formulación de cápsula HG. La proporción media geométrica, así como el intervalo de confianza (CI) del 90 por ciento de la Cápsula de Gelatina Dura SDS está dentro de los límites sin efecto (de 0.8 a 1.25), y por consiguiente, bajo condiciones en ayunas, la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura y la Cápsula de Gelatina Dura SDS son biocomparables.

Sin embargo, bajo condiciones en ayunas, la variabilidad en la exposición promedio total al fármaco para la Cápsula de Gelatina Dura SDS es menor que la variabilidad que se ve para la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura (CV AUC_{0-inf} del 46 por ciento contra el 68 por ciento), sugiriendo un efecto positivo sobre la exposición al fármaco mediante la Cápsula de Gelatina Dura SDS. Para la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura en la presencia de un alimento ligero, la variabilidad en la exposición promedio total al fármaco fue del 51 por ciento, sugiriendo que la presencia de alimento mejora la consistencia de la absorción de fármaco de la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura. La variabilidad en la exposición promedio total al fármaco para la Cápsula de Gelatina Dura SDS también se mejora en la presencia de un alimento ligero (CV AUC_{0-inf} del 46 por ciento contra el 40 por ciento).

Cuando se da en la presencia de un alimento ligero, la

Cápsula de Gelatina Dura SDS mejora tanto la exposición media total como máxima al fármaco comparándose con la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura (bajo condiciones tanto en ayunas como con alimento). Basándose en las proporciones medias geométricas, la exposición promedio total al fármaco utilizando la formulación de cápsula de SDS en la presencia de un alimento ligero mejora por el 40 por ciento (Intervalo de Confianza (CI) del 90 por ciento de 1.16 a 1.70), y la exposición media máxima al fármaco mejora por el 31 por ciento (Intervalo de Confianza (CI) del 90 por ciento de 1.03 a 1.67), comparándose con la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura bajo condiciones en ayunas. Más aún, el promedio total la exposición al fármaco mejora desde 45.8 nanogramos•hora/mililitro con la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura hasta 55.2 nanogramos•hora/mililitro con la Cápsula de Gelatina Dura SDS en la presencia de un alimento ligero, un aumento del 20 por ciento, sugiriendo que el aumento en la exposición al fármaco no se debe exclusivamente al efecto del alimento. La exposición media máxima al fármaco (Cmax) mejora desde 14.6 nanogramos/mililitro con la formulación estándar de la Cápsula de Gelatina Dura hasta 18.3 nanogramos/mililitro con la Cápsula de Gelatina Dura SDS en la presencia de un alimento ligero, un aumento del 25 por ciento, confirmando adicionalmente que el aumento en la exposición al fármaco no se debe exclusivamente al efecto del alimento.

En adición, la formulación de la cápsula de SDS en la

presencia de un alimento ligero mejora la biodisponibilidad (incluyendo AUC_{0-inf} , AUC_{final} , y C_{max}), comparándose con la Cápsula de Gelatina Dura SDS en el estado en ayunas.

Ejemplo 7

5 A los pacientes que tienen tumores sólidos metastásicos/ avanzados se les administra oralmente ya sea una cápsula de gelatina dura que comprende una composición farmacéutica de la presente invención (referida como una "cápsula de sistema de suministro especial" o como una "cápsula SDS" para la descripción
10 de este estudio), o una bolsita que comprende una composición farmacéutica de la presente invención (referida como una "bolsita de sistema de suministro especial" o una "bolsita SDS" para la descripción de este estudio). A cada paciente se le administra una cantidad adecuada de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-
15 metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo.

En el estudio, once (11) pacientes se tratan con cápsulas SDS que contienen una cantidad total de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-
20 quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a 1,000 miligramos de la base libre, seis (6) pacientes se tratan con cápsulas SDS que contienen una cantidad total de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a 800 miligramos de la base
25 libre, y cinco (5) pacientes se tratan con la cápsula SDS que

contiene una cantidad total de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a 400 miligramos de la base libre. La cápsula SDS utilizada en el estudio está disponible en una
5 dosis equivalente a 200 miligramos de la base libre, y corresponde a la formulación que se da a conocer en el Ejemplo 3 en la presente. La cápsula SDS se administra oralmente una vez al día con el alimento en un programa de dosificación diaria continua.

Seis (6) pacientes se tratan con las bolsitas SDS que
10 contienen una cantidad total de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a 800 miligramos de la base libre, cuatro (4) pacientes se tratan con las bolsitas SDS que contienen una cantidad total de la sal de monotosilato del 2-metil-2-
15 [4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a 1,000 miligramos de la base libre, nueve (9) pacientes se tratan con las bolsitas SDS que contienen una cantidad total de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-
20 1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a 1,400 miligramos de la base libre, y siete (7) pacientes se tratan con las bolsitas SDS que contienen una cantidad total de la sal de monotosilato del 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo equivalente a 1,600 miligramos de la base
25 libre. La bolsita SDS de 800 miligramos utilizada en el estudio está

disponible en una dosis equivalente a 400 miligramos de la base libre, y que tiene la composición de la formulación de 400 miligramos descrita en el Ejemplo 1 de la presente. Las bolsitas SDS de 1,000 miligramos, 1,200 miligramos y 1,600 miligramos de SDS utilizadas en el estudio tienen la composición de las formulaciones de la presente invención. Para administrar la bolsita SDS, se instruye a los pacientes para que suspendan las bolsitas SDS en un vaso de agua fresca (aproximadamente 1 decilitro), que entonces beban el contenido, luego que enjuaguen el vaso con aproximadamente 0.25 decilitros de agua, y entonces que beban el contenido mientras se enjuagan la boca antes de tragar. La bolsita SDS se administra oralmente una vez al día con el alimento en un programa de dosificación diaria continua.

Se recolectan muestras de sangre de cada paciente del estudio. Todas las muestras de sangre se toman ya sea mediante venipunción directa o bien mediante una cánula alojada insertada en la vena del antebrazo. En los puntos del tiempo especificados, se recolectan 2 mililitros de sangre en tubos que contienen EDTA. Los tubos se mantienen en un baño de agua helada a aproximadamente 4°C por $\leq$ 60 minutos durante el período de muestreo. Los tubos se centrifugan entre 3°C y 5°C durante 10 minutos a aproximadamente 100 g para separar el plasma. Inmediatamente después de la centrifugación, se transfiere 1 mililitro de plasma a un tubo de polipropileno de 2 mililitros con tapa de rosca que se mantiene sobre hielo seco. Los tubos se colocan en

un congelador ajustado a $< -15^{\circ}\text{C}$ hasta el análisis.

Las muestras de plasma obtenidas se ensayan para determinar las concentraciones del fármaco utilizando un ensayo en fila validado de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS/MS). Los valores por debajo del límite inferior de cuantificación de aproximadamente 1 nanogramo/mililitro se reportan como 0.0 nanogramos/mililitro.

Los siguientes resultados se obtienen a partir del estudio anterior:

Tabla 1

$C_{\max}$ se reporta como la Media [Min-Max] (N)

Dosis (qd)	Formulación	Día 1	Día 8	Día 28
400 mg	Cápsula SDS	131 [53.8-405] (5)	982 [107-1450] (5)	700 [192-1820] (5)
800 mg	Cápsula SDS	164 [36.5-1290] (6)	1115 [362-3960] (6)	1360 [207-3890] (5)
	Bolsita SDS	191 [38.2-656] (6)	945 [116-1360] (5)	668 [410-705] (3)
1000 mg	Cápsula SDS	309 [25.2-771] (11)	1090 [142-3230] (11)	701 [76.4-4100] (6)

	Dosis (qd)	Formu- lación	Día 1	Día 8	Día 28
5		Bolsita SDS	341 [136-1150] (4)	996 [353-2390] (4)	1572 [943- 2200] (2)
	1400 mg	Bolsita SDS	385 [125-2720] (9)	1181 [224- 3220] (6)	891 [367-3330] (6)
10	1600 mg	Bolsita SDS	251 [163-599] (7)	1945 [434- 3220] (6)	1590 [971- 3330] (5)

Tabla 2**AUC₀₋₂₄ se reporta como la Media [Min-Max] (N)**

15	Dosis (qd)	Formu- lación	Día 1	Día 8	Día 28
	400 mg	Cápsula SDS	1581 [517-3527] (5)	10281 [1113- 14302] (4)	6657 [699.55- 30859] (5)
20	800 mg	Cápsula SDS	2886 [220- 17276] (6)	19770 [4872- 50499] (4)	20888 [1666- 50112] (5)
25		Bolsita SDS	1003 [499- 10600] (6)	13055[767- 21346] (5)	5896.3 [2978- 13674] (3)

	Dosis (qd)	Formu- lación	Día 1	Día 8	Día 28
5	1,000 mg	Cápsula SDS	2956 [198 - 12445] (11)	12195 [1185 - 67450] (11)	6583 [592- 74070] (5)
		Bolsita SDS	4149 [1395- 18133] (4)	13336.05[4737- 37608] (4)	23299 [12965- 33634] (2)
10	1,400 mg	Bolsita SDS	5118 [1335 - 27088] (9)	6353 [162- 56400] (6)	18019 [16566- 67455] (5)
	1,600 mg	Bolsita SDS	2553 [1244- 6860] (7)	21777 [5504- 37989] (7)	14434 [7346- 33221] (5)

15 Con la dosis de 800 miligramos, el tmax con la bolsita de SDS es ligeramente más corto comparándose con la cápsula de SDS con los valores de la media de entre 1.5 y 4 horas, pero aumentan hasta 4 a 6 horas con las dosis de 1,400 miligramos y 1,600 miligramos. La acumulación es variable de paciente a paciente. La proporción

20 de acumulación sigue siendo moderada para las dosis de 800 y 1,400 miligramos, de 3.7 y 2.7 (media), pero aumenta hasta 6.9 con 1,600 miligramos. A pesar de esta acumulación, el $t_{1/2}$ de la media se estima entre 4 y 8 horas sin mayor diferencia entre las dosis y las citas.

25 Como se muestra por los resultados estipulados en las Tablas

1 y 2, tanto la formulación de la cápsula SDS como la formulación de la bolsita SDS mejoran la exposición al compuesto terapéutico, indicando que la composición de SDS mejora la disolución y la absorción del compuesto. De una manera sorprendente, los
5 pacientes tratados con la bolsita de la formulación SDS exhiben más consistencia en su perfil farmacocinético de lo que se ve para la formulación de la cápsula SDS. La variabilidad en la exposición promedio total al fármaco para la bolsita SDS es menor que la variabilidad que se ve para la cápsula SDS. (Véase la Figura 3, la
10 cual se basa en los datos preliminares).

15

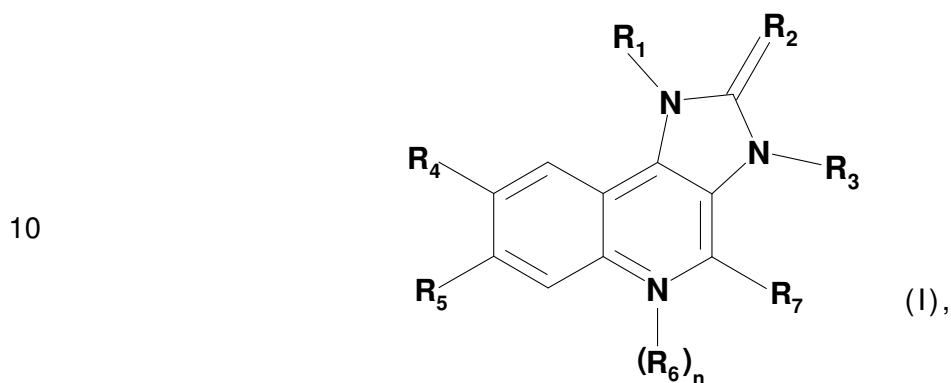
20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende gránulos que comprenden:

5 (a) un compuesto terapéutico de la fórmula (I):



en donde:

15 R_1 es naftilo o fenilo, en donde el fenilo está sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior insustituido o sustituido por halógeno, ciano, imidazolilo o triazolilo; cicloalquilo; amino sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste

20 en alquilo inferior, alquilo inferior-sulfonilo, alcoxilo inferior, y alcoxilo inferior-alquilo inferior-amino; piperazinilo insustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo inferior, y alquilo inferior-sulfonilo; 2-oxo-pirrolidinilo; alcoxilo

25 inferior-alquilo inferior; imidazolilo;

pirazolilo; y triazolilo;

R_2 es O o S;

R_3 es alquilo inferior;

R_4 es piridilo insustituido o sustituido por
 5 halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxilo inferior, o piperazinilo
 insustituido o sustituido por alquilo inferior; pirimidinilo insustituido
 o sustituido por alcoxilo inferior; quinolinilo insustituido o sustituido
 por halógeno;

quinoxalinilo; o fenilo sustituido con alcoxilo;

10 R_5 es hidrógeno o halógeno;

n es 0 ó 1;

R_6 es óxido;

con la condición de que, si $n = 1$, el átomo de
 nitrógeno (N) que lleva el radical R_6 tiene una carga positiva;

15 R_7 es hidrógeno o amino;

o un tautómero del mismo, o una sal
 farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo,

(b) por lo menos un tensoactivo no iónico que es la
 Vitamina E TPGS, en una cantidad que es de aproximadamente el
 20 15 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición, y

(c) por lo menos un agente mejorador de disolución
 seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y
 cualquier combinación de los anteriores.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en
 25 donde el compuesto terapéutico de la fórmula (I) es el 2-metil-2-[4-

(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o su sal de monotosilato.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo, está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 60 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 45 por ciento en peso de la composición.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el por lo menos un agente mejorador de disolución está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de la composición.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el por lo menos un agente mejorador de disolución es polietilenglicol.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde el por lo menos un agente mejorador de disolución es PEG3350.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se formula en una forma

de dosificación oral, de preferencia en una cápsula o en una bolsita.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es un sistema supersaturado.

5 10. Un proceso para la elaboración de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

(a) combinar o mezclar el compuesto terapéutico de la fórmula (I), y por lo menos un tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 a
10 aproximadamente el 80 por ciento de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, (b) granular la mezcla utilizando una extrusora u otro equipo adecuado mientras que se
15 calienta la mezcla hasta una temperatura del producto por debajo del punto de fusión de la Vitamina E TPGS; y (c) enfriar los gránulos hasta la temperatura ambiente.

11. Un proceso para la elaboración de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, el cual comprende los pasos de:

20 (a) dividir el tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS en una primera porción y una segunda porción, (b) combinar o mezclar el compuesto terapéutico de la fórmula (I), la primera porción del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS, y el agente mejorador de disolución seleccionado a partir del grupo que
25 consiste en polietilenglicol (PEG), poli-óxido de etileno, y cualquier

combinación de los anteriores, (c) calentar la segunda porción del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPGS, (d) granular la mezcla utilizando una extrusora u otro equipo adecuado mientras que se agrega lentamente la segunda porción del tensoactivo no iónico de Vitamina E TPG a la mezcla, y mantener una temperatura del producto por debajo de aproximadamente 38°C, y (e) enfriar los gránulos hasta la temperatura ambiente.

12. El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC de aproximadamente 200 a aproximadamente 70,000 nanogramos*hora/mililitro del compuesto de la fórmula (I), o de un tautómero del mismo, o de una sal farmacéuticamente aceptable, o de un hidrato o un solvato del mismo, en el plasma del sujeto.

14. Un kit que comprende: (a) una composición farmacéutica oral que comprende gránulos que comprenden un compuesto terapéutico de la fórmula (I), por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 al 80 por ciento en peso de la composición, y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores, y (b) instrucciones escritas, en

donde estas instrucciones escritas disponen que la composición farmacéutica oral se pueda tomar entre treinta minutos antes del consumo de alimento hasta aproximadamente dos horas después del consumo de alimento.

5 15. El uso de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o de una enfermedad dependiente de la cinasa mTOR, el cual comprende administrar con el alimento, a un sujeto que lo necesite, la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en
10 donde la administración de esta composición farmacéutica con el alimento da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del compuesto de la fórmula (I), comparándose con la administración de la composición farmacéutica a un sujeto sin alimento.

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral de un compuesto terapéutico de la fórmula (I), la cual comprende gránulos que comprenden por lo menos compuesto terapéutico de la fórmula (I) (véase más adelante), en particular el 2-metil-2-[4-(3-metil-2-oxo-8-quinolin-3-il-2,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-1-il)-fenil]-propionitrilo o la 8-(6-metoxi-piridin-3-il)-3-metil-1-(4-piperazin-1-il-3-trifluoro-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo-[4,5-c]-quinolin-2-ona, o un tautómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato de los mismos; por lo menos un tensoactivo no iónico que es la Vitamina E-TPGS, en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la composición; y por lo menos un agente mejorador de disolución seleccionado a partir de polietilenglicol, poli-óxido de etileno, y cualquier combinación de los anteriores. La presente invención también se refiere a procesos para la elaboración de estas composiciones farmacéuticas; a un kit que comprende esta composición farmacéutica y las instrucciones que disponen que la composición farmacéutica se pueda tomar desde inmediatamente hasta aproximadamente treinta minutos después del consumo de alimento; y a los usos y métodos de tratamiento relacionados.

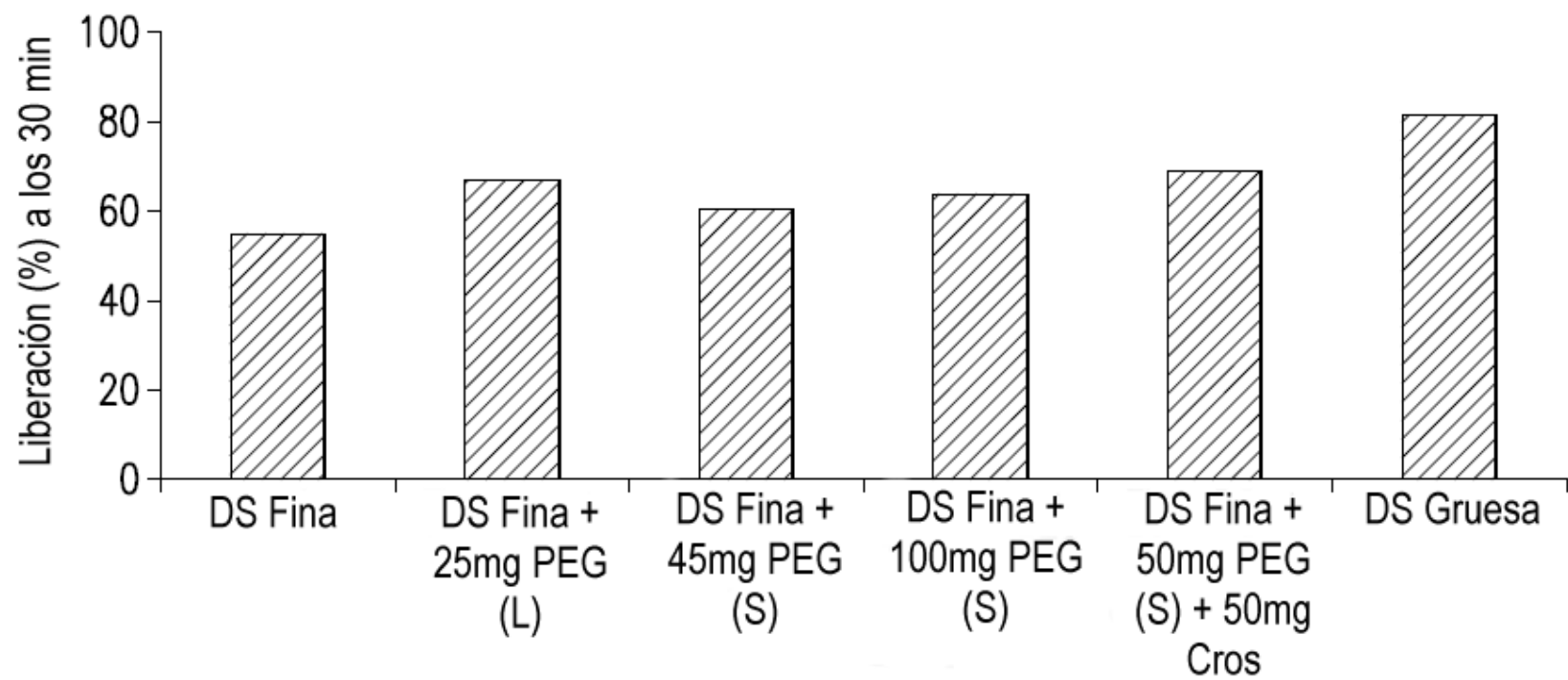
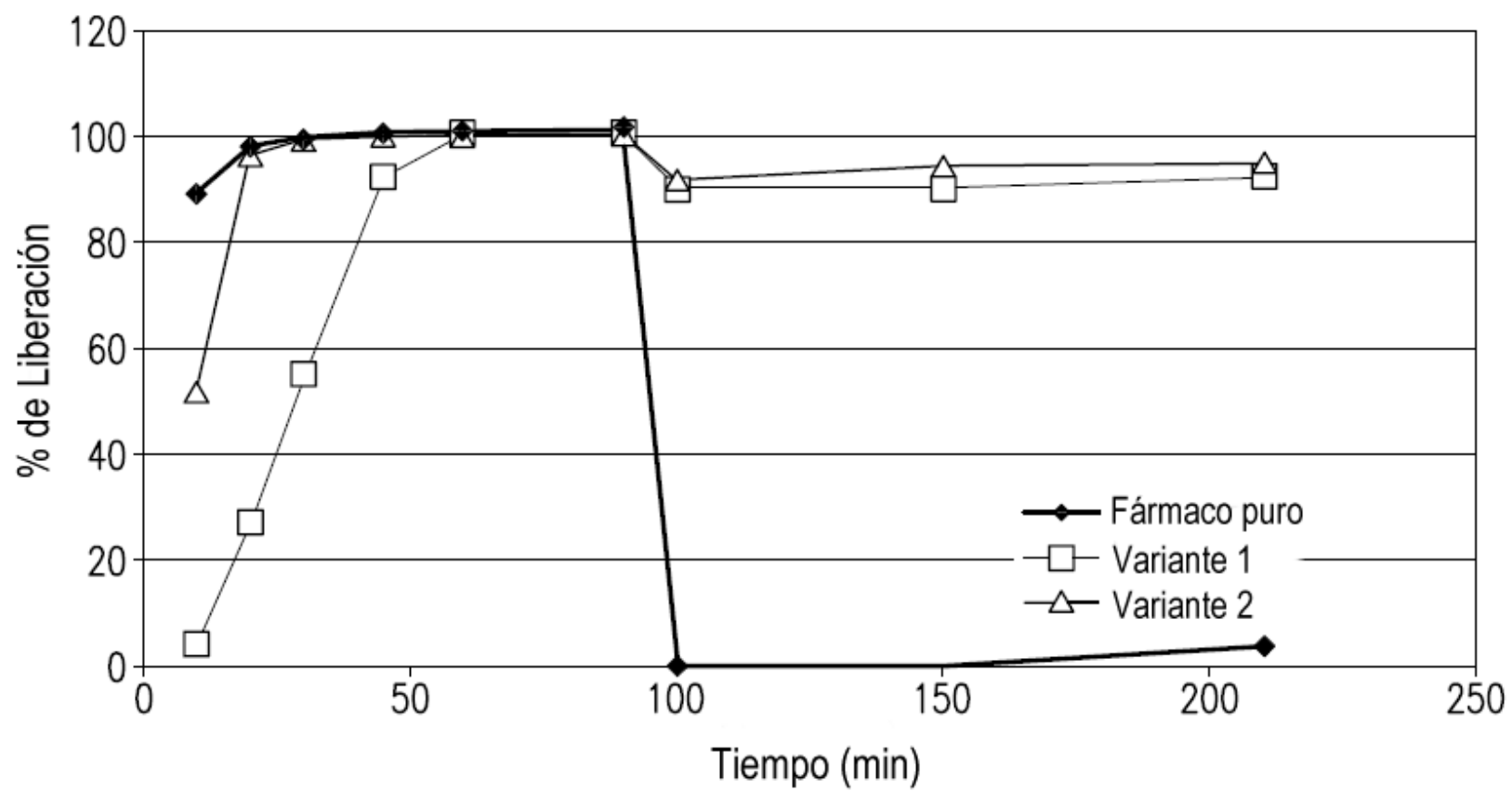


FIG. 1

**FIG. 2**

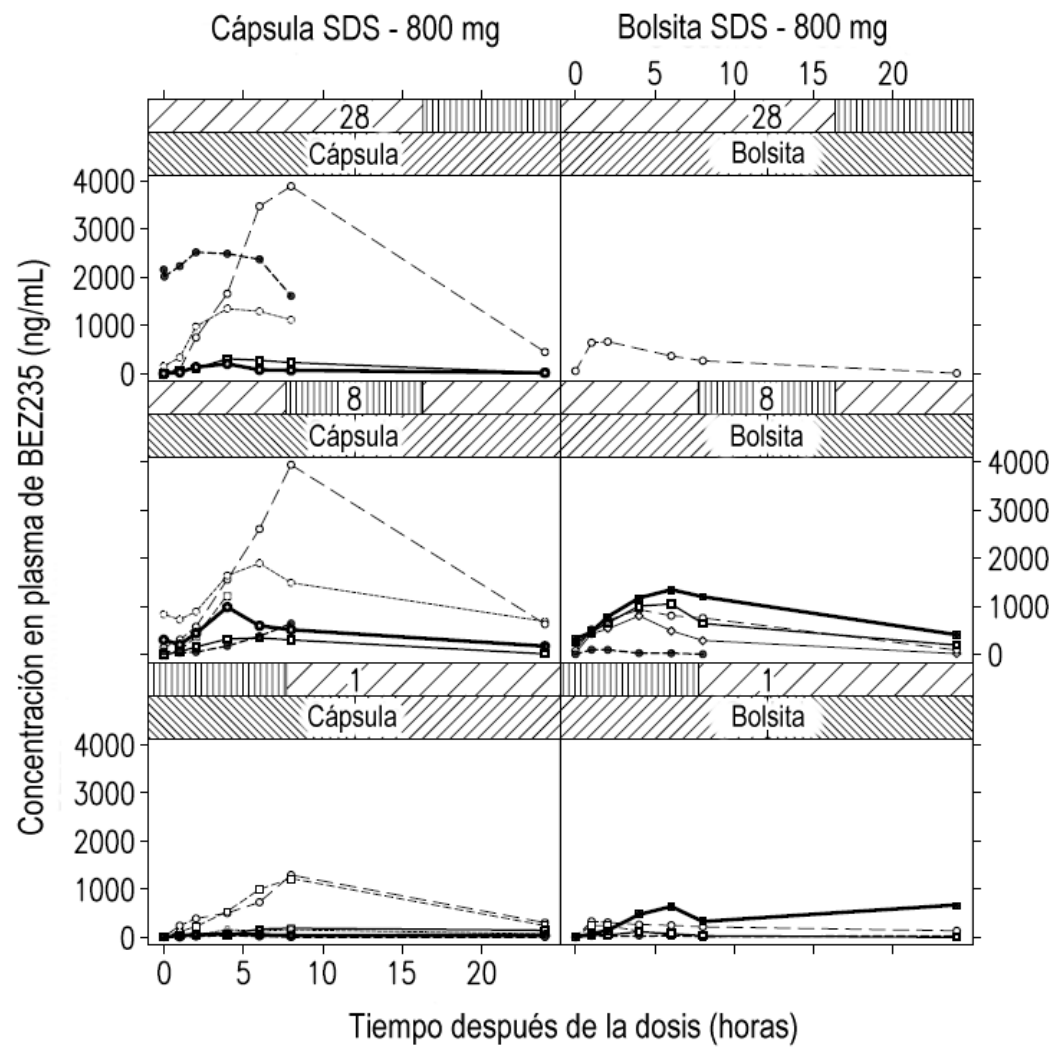


FIG. 3



- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2011/062837
- (22) **International Filing Date:**
1 December 2011 (01.12.2011)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
61/419,538 3 December 2010 (03.12.2010) US
61/436,324 26 January 2011 (26.01.2011) US
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **NO-VARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants (for US only):** **CAO, Yu** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **HACKL, Wolfgang** [AT/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **LI, Ping** [US/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **LI, Shoufeng** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US). **MIRZA, Tahseen** [US/US]; 14232 Arbor Forest Drive, Apt. 202, Rockville, Maryland 20850 (US). **ZEHENDER, Hartmut** [DE/FR]; 16A Rue du Winkel, F-68210 Fulleren (FR). **ZHU, Jiahao** [CN/US]; Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).
- (74) **Agent:** **RUECK, Sandra**; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

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

Published:

- with international search report (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:

9 August 2012

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for the oral administration of a therapeutic compound of formula (I), which comprises granules that comprise at least therapeutic compound of formula (I) (see below), particularly 2-Methyl-2-[4-(3-methyl-2-oxo-8-quinolin-3-yl-2,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-phenyl]-propionitrile or 8-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-3-methyl-1-(4-piperazin-1-yl-3-trifluoromethyl-phenyl)-1,3-dihydro-imidazo[4,5-c]quinolin-2-one, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, or a hydrate or solvate thereof; at least one non-ionic surfactant that is Vitamin E-TP-GS in an amount ranging from about 15 to about 80% by weight of the composition; and at least one a dissolution enhancing agent selected from polyethylene glycol, polyethylene oxide, and any combination of the foregoing. The present invention also relates to processes for making such pharmaceutical compositions; a kit comprising such pharmaceutical composition and the instructions provide that the pharmaceutical composition may be taken immediately to about thirty minutes after the consumption of food; and related uses and methods of treatment.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/062837

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/16
ADD. A61P35/00

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, 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 2005/054237 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; CAPRARO HANS-GEORG [CH];) 16 June 2005 (2005-06-16) page 4, line 3 - page 5, line 13 page 99 - page 100; example 144 claims	1-15
X	WO 03/097641 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GARCIA-ECHEVERRIA CARLOS) 27 November 2003 (2003-11-27) page 3, line 17 - page 4, line 15 page 93; example 148 claims	1-15
	----- -/-	



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 application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2012

Date of mailing of the international search report

26/06/2012

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

Muller, Sophie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/062837

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/027523 A2 (NOVARTIS AG [CH]; GULLAPALLI RAMPURNA [US]; HASHASH AHMAD [US]; KARPIN) 6 March 2008 (2008-03-06) page 14, line 8 - page 15, line 5 page 34 - page 36; example 4 -----	1-15
A	WO 2006/122806 A2 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GARCIA-ECHEVERRIA CARLOS) 23 November 2006 (2006-11-23) cited in the application the whole document -----	1-15
A	WO 2008/103636 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BRACHMANN SASKIA MARIA [CH]; FINAN PETER [US]; FRITS) 28 August 2008 (2008-08-28) the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/062837

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005054237	A1	16-06-2005	AT 400573 T 15-07-2008
		AU 2004295061 A1 16-06-2005	
		BR PI0416801 A 09-01-2007	
		CA 2546117 A1 16-06-2005	
		CN 1902200 A 24-01-2007	
		EP 1687305 A1 09-08-2006	
		ES 2308272 T3 01-12-2008	
		JP 2007511575 A 10-05-2007	
		KR 20060117329 A 16-11-2006	
		MX PA06005702 A 17-08-2006	
		PT 1687305 E 17-10-2008	
		US 2008262021 A1 23-10-2008	
		WO 2005054237 A1 16-06-2005	
WO 03097641	A2	27-11-2003	AT 405564 T 15-09-2008
		AU 2003240680 A1 02-12-2003	
		BR 0311221 A 01-03-2005	
		CA 2485012 A1 27-11-2003	
		CN 1655788 A 17-08-2005	
		DK 1509521 T3 15-12-2008	
		EP 1509521 A2 02-03-2005	
		ES 2312783 T3 01-03-2009	
		HK 1074837 A1 05-06-2009	
		JP 4707389 B2 22-06-2011	
		JP 2005534636 A 17-11-2005	
		PT 1509521 E 25-11-2008	
		SI 1509521 T1 28-02-2009	
		US 2005245562 A1 03-11-2005	
		WO 03097641 A2 27-11-2003	
WO 2008027523	A2	06-03-2008	AT 504584 T 15-04-2011
		AU 2007290388 A1 06-03-2008	
		CA 2660376 A1 06-03-2008	
		CL 25332007 A1 08-02-2008	
		CO 6150180 A2 20-04-2010	
		DK 2059518 T3 16-05-2011	
		EP 2059518 A2 20-05-2009	
		HR 20110311 T1 31-08-2011	
		JP 2010502622 A 28-01-2010	
		KR 20090043542 A 06-05-2009	
		MA 30711 B1 01-09-2009	
		NZ 574620 A 27-05-2011	
		PE 07662008 A1 15-06-2008	
		PT 2059518 E 11-07-2011	
		RU 2009111384 A 10-10-2010	
		SI 2059518 T1 30-06-2011	
		TW 200819438 A 01-05-2008	
		US 2010168060 A1 01-07-2010	
		WO 2008027523 A2 06-03-2008	
WO 2006122806	A2	23-11-2006	AR 054127 A1 06-06-2007
		AT 535526 T 15-12-2011	
		AU 2006249071 A1 23-11-2006	
		BR PI0610321 A2 15-06-2010	
		CA 2608496 A1 23-11-2006	
		CN 101495477 A 29-07-2009	
		CR 9504 A 31-07-2008	
		DK 1888578 T3 20-02-2012	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/062837

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		EA 200702387 A1	30-06-2008	
		EP 1888578 A2	20-02-2008	
		EP 2270008 A1	05-01-2011	
		EP 2292617 A1	09-03-2011	
		ES 2378463 T3	12-04-2012	
		JP 2008540599 A	20-11-2008	
		KR 20080009724 A	29-01-2008	
		MA 29462 B1	02-05-2008	
		NI 200700296 A	24-07-2008	
		NZ 562890 A	24-12-2010	
		PE 00042007 A1	30-01-2007	
		PT 1888578 E	20-02-2012	
		SI 1888578 T1	29-02-2012	
		SM AP200700051 A	28-11-2007	
		US 2008194579 A1	14-08-2008	
		US 2010056558 A1	04-03-2010	
		US 2011251202 A1	13-10-2011	
		WO 2006122806 A2	23-11-2006	
		ZA 200709074 A	25-09-2008	

WO 2008103636	A1	28-08-2008	AU 2008218806 A1	28-08-2008
			CA 2676786 A1	28-08-2008
			CN 101616672 A	30-12-2009
			EP 2129379 A1	09-12-2009
			JP 2010519309 A	03-06-2010
			KR 20090114463 A	03-11-2009
			RU 2009135080 A	27-03-2011
			US 2010105696 A1	29-04-2010
			WO 2008103636 A1	28-08-2008
