



SIC 5

01

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

07-55627

54. TITULO: " FORMULACIONES DE BENZOXAZOLES SUSTITUIDO "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K 9/20, A61K 31/4164, A61K 31/4184, A61K 31/423, A61K 9/28, A61K 9/48, A61K 9/50 A61P 15/00

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., MAYO 31, 2007

55

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055627 - 00000-0000

Fecha: 2007-06-01 15:47:57
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONE
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios: 196

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

①

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: PROVOST, James A; ARMSTRONG, Trevor I.; SHAFI, Zarina, B.; TESCONI, Marc S y KU, Manching, Sherry.

Dirección: Farmers Cottage, Sandy Lane, Waltham Chase SO32 2LR, Gran Bretaña; Ashmoor, Winchester Road, Waltham Chase, SO32 2NA, Gran Bretaña; 2 Heather Gardens, Fareham PO15 6JB, Gran Bretaña; 6 Capral Lane, New City, Nueva York 10956, Estados Unidos de América y 4 Dawson Road, Thielia, NY 10984, Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Británico, Británico, Británico, Estadounidense y Estadounidense, respectivamente.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/043407

Fecha 30-NOV-05

Publicación Internacional No. WO 2006/060532

Fecha 08-JUN-06

⑥

Título (54)

FORMULACIONES DE BENZOXAZOLES SUSTITUIDOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 9/20, A61K 31/4164, A61K 31/4184, A61K 31/423, A61K 9/28, A61K 9/48, A61K 9/50

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

02-DIC-04

(31) Número de Solicitud

60632,375

⑨

Comprobante de pago No. 07-31017

Fecha 17-ABR-07

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

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, notificación presentación documento de prioridad, Solicitud PCT y Reporte de Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Firma la concesión de la patente.

NOMBRE: ALFARO TORRES ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.E. VICELIBRO de España

T.P. 2020

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

003

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-055627-00000-0000

Fecha: 2007-08-01 15:47:57

Tra: 11 PATENTEIYII

Act: 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 196

000003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,017
FECHA : ABRIL 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54690755	17/04/2007	64,180,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SDM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

00004

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 152/07 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de mayo de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por WYETH en relación con la solicitud de patente titulada "Formulaciones de benzoxazoles sustituidos". Certificación notarial suscrita por Michelle McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTROS DE JUSTICIA

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 11 de abril de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A288476
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

Maria Teresa Lara R.

Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 11TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A288476
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Desarrollado.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N.º 07070
DE 1983/OTRERA

152/02

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 834 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

All members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2005/043407 and entitled "FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the day of April 6 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH



William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2005/043407 y titulada

"
y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 6 días del mes de abril de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 6th day of April
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 6 días del mes de abril
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que **William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

- 4 Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

- 5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Actas de la reunión de la Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

nnnnn
9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 153/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de mayo de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Declaración Juramentada (Affidavit) de WYETH respecto de solicitud de patente para "Formulaciones de benzoxazoles sustituidos". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Klely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101641

DECLARACIÓN JURAMENTADA

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 153/07
DE JUSTICIA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/632,375, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "FORMULACIONES DE BENZOXAZOLES SUSTITUIDOS") fechada el 25 de febrero de 2005 de James A. Provost y Zerina B. Shafi; y fechada el 4 de marzo de 2005 de Trevor I. Armstrong a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 4 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

00000

10

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 4 días del mes de abril de 2007, ante mí personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mí haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

(Sello notarial
en relieve) .

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
MI comisión expira el 20 de junio de 2009

Expediente No: WYTH0097-001/AM101641L1
Patente

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA a los CEDENTES de contraprestación válida, el recibo de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES:

- (1) **Nombre Completo del Inventor:** James A. PROVOST
Residencia: Farriers Cottage, Sandy Lane, Waltham Chase, Reino Unido
SO32 2LR
Ciudadanía: Reino Unido

- (2) Nombre Completo del Inventor: Trevor I. ARMSTRONG

Residencia: 1 Siskin Close, Bishops Waltham, Hampshire, Reino Unido
SO32 1RP

Ciudadanía: Reino Unido

-
- (3) Nombre Completo del Inventor: Zerina B. SHAFI
Residencia: 2, Heather Gardens, Fareham, Reino Unido PO15 6JB
Ciudadanía: Reino Unido

-
- (4) Nombre Completo del Inventor: Marc S. TESCONI
Residencia: 6 Capral Lane, New City, New York 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

-
- (5) Nombre Completo del Inventor: Mannching S. KU
Residencia: 4 Dawson Road, Thiells, New York 10984
Ciudadanía: Estados Unidos de América

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA POR EL GOBIERNO
DE ESTADOS UNIDOS

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA,
todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones
territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todo los derechos a
reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

FORMULACIONES DE BENZOXAZOLES SUSTITUIDOS

e inventado por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, en caso
de haberlos:

12
12
nnn+2

y la cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/632,375
presentada el: 2 de diciembre de 2004

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

debiendo insertarse aquí la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., una vez, se conozcan, incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

14014 TIRADA PARA R.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION NO. 01/07
DE REGISTRO

Los CEDENTES pactan por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el

13 *nnn-3*

mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y harán todo los juramentos o declaraciones lícitos, y realizarán todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

WIA YIPSA IBA B.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 08280
DE 1997

(Fdo.) James A. Provost	25 Feb 2005
James A. PROVOST L.S.	Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGOS:

Me encontraba personalmente presente y vi a **James A. PROVOST** otorgar la cesión anterior, y lo conozco personalmente como la persona descrita en este documento.

- | | |
|------------------------|------------------------------|
| (1) (Firmado ilegible) | Fecha: 25 de febrero de 2005 |
| (2) (Firmado ilegible) | Fecha: 25 de febrero de 2005 |

(Fdo.) Trevor I. Armstrong	04 Mar 2005
Trevor I. ARMSTRONG L.S.	Fecha

14
111
arm

DECLARACIÓN DE TESTIGOS:

Me encontraba personalmente presente y vi a **Trevor I. ARMSTRONG** otorgar la cesión anterior, y lo conozco personalmente como la persona descrita en este documento.

- (1) (Firmado ilegible) Fecha: 04 de marzo de 2005
- (2) (Firmado ilegible) Fecha: 04 de marzo de 2005

(Fdo.) Zerina B. Shafi 25 Feb 2005
Zerina B. SHAFI L.S. Fecha

DECLARACIÓN DE TESTIGOS:

Me encontraba personalmente presente y vi a **Zerina B. SHAFI** otorgar la cesión anterior, y la conozco personalmente como la persona descrita en este documento.

- (1) (Firmado ilegible) Fecha: 25 de febrero de 2005
- (2) (Firmado ilegible) Fecha: 25 de febrero de 2005

BARBARA A. KIELY
NOTARIO PÚBLICO
NUEVA JERSEY

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
- 3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
- 4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey

15

6. el día 9 de abril de 2007
7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A288200
9. Sello/Timbre:
10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

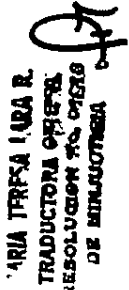
(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE OCTUBRE DE 1998

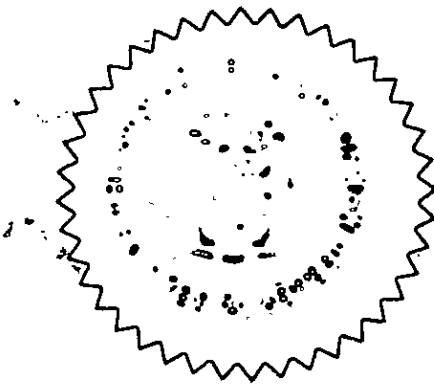
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A288200
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow

Teresa Lara
TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0170
DE 1952/07

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/632,375, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES") dated February 25, 2005 from James A. Provost and Zerina B. Shafi; and dated March 4, 2005 from Trevor I. Armstrong to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 4th day of April, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 4th day of April, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Barbara A. Kiely
Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

- (1) Full Name of Inventor: James A. PROVOST
Residence: Farriers Cottage, Sandy Lane, Waltham Chase, United Kingdom SO32 2LR
Citizenship: UK

- (2) Full Name of Inventor: Trevor I. ARMSTRONG
Residence: 1 Siskin Close, Bishops Waltham, Hampshire, United Kingdom SO32 1RP
Citizenship: UK

- (3) Full Name of Inventor: Zerina B. SHAFI
Residence: 2, Heather Gardens, Fareham, United Kingdom PO15 6JB
Citizenship: UK

- (4) Full Name of Inventor: Marc S. TESCONI
Residence: 6 Capral Lane, New City, New York 10958
Citizenship: United States of America

- (5) Full Name of Inventor: Mannching S. KU
Residence: 4 Dawson Road, Thiells, New York 10984
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giraida Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/632,375 filed on: December 2, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

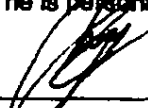
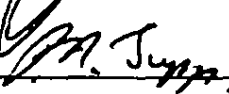
ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

 L.S. 25 Feb 2005
James A. PROVOST Date

STATEMENT OF WITNESSES:

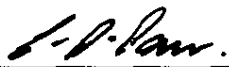
I was personally present and did see James A. PROVOST execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1)  Date: 25 FEB 2005
(2)  Date: 25 Feb 2005

 L.S. 04 MAR 05
Trevor I. ARMSTRONG Date

STATEMENT OF WITNESSES:

I was personally present and did see Trevor I. ARMSTRONG execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1)  Date: 04 MAR 05
(2)  Date: 06 MAR 05

Docket No: WYTH0097-001/AM101841L1
Patent

Zerina B. SHAFI

L.S.

25 Feb 2005

Date

STATEMENT OF WITNESSES:

I was personally present and did see Zerina B. SHAFI execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) [Signature]

Date:

25 Feb. 2005

(2) [Signature]

Date:

25 FEB 2005.

Marc S. TESCONI

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2005, Marc S. TESCONI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Docket No: WYTH0097-001/AM101641L1
Patent

Mannching S. KU

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____)
County of _____) ss:

On the _____ day of _____, 2005, Mannching S. KU personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

23

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 154/07 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 23 de mayo de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Declaración Juramentada (Affidavit) de WYETH respecto de solicitud de patente para "Formulaciones de benzoxazoles sustituidos". Certificación notarial suscrita por Barbara A. Klely, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101641

DECLARACIÓN JURAMENTADA

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 154/07
DE JUSTICIA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/632,375, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "FORMULACIONES DE BENZOXAZOLES SUSTITUIDOS") fechada el 18 de febrero de 2005 de Marc S. Tesconi; y fechada el 3 de marzo de 2005 de Mannching S. Ku a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 4 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

24

)

MARIA TERESA LARA B.
 TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION 70.0016
 DE MINUTERIA

(2) Nombre Completo del Inventor: Trevor I. ARMSTRONG

00025
25

Residencia: Ashmoor, Winchester Road, Waltham Chase, Reino Unido
SO32 2NA

Ciudadanía: Reino Unido

(3) Nombre Completo del Inventor: Zerina B. SHAFI
Residencia: 2, Heather Gardens, Fareham, Reino Unido PO15 6JB
Ciudadanía: Reino Unido

(4) Nombre Completo del Inventor: Marc S. TESCONI
Residencia: 6 Capral Lane, New City, New York 10956
Ciudadanía: Estados Unidos de América

(5) Nombre Completo del Inventor: Mannching S. KU
Residencia: 4 Dawson Road, Thiells, New York 10984
Ciudadanía: Estados Unidos de América

11A TRFSA 100A 2.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 00025
DE MINISTROS

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA,
todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones
territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todo los derechos a
reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

FORMULACIONES DE BENZOXAZOLES SUSTITUIDOS

e inventado por los CEDENTES y los siguientes inventores adicionales, en caso
de haberlos:

y la cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/632,375 presentada el: 2 de diciembre de 2004

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

debiendo insertarse aquí la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., una vez, se conozcan, incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

Los CEDENTES pactan por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con el mismo y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el

RIA TRFSA IARA R.
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION No. 01210
DE MINUTERIA

27
00007

mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y harán todo los juramentos o declaraciones lícitos, y realizarán todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

MARIA TERESA IBAÑEZ
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 00000
DE MINISTROS

Los CEDENTES autorizan y solicitan al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

(Fdo.) Marc S. Tesconi
Marc S. TESCONI

18 Feb 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 18 días del mes de febrero de 2005, compareció personalmente ante mí **Marc S. TESCONI**, a quien conozco como la misma persona descrita en el Instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

00028

28

**[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO-ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH8052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006**

(Fdo.) Mannching S. Ku
Mannching S. Ku

Fecha 3 Mar 2005

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
Condado de Rockland } SS:

A los 3 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí **Mannching S. KU**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Joy S. Goudie
Notario Público

[Sello] Joy S. Goudle
Notario Público, Estado de Nueva York
Habilitada en el Condado de Westchester
Certificada en el Condado de Rockland
La comisión expira el 21 de mayo de 2007

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Barbara A. Kiely
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Barbara A. Kiely, Notario

nnn29
29

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
6. el día 9 de abril de 2007
7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
8. No. A288201
9. Sello/Timbre:
10. Firma

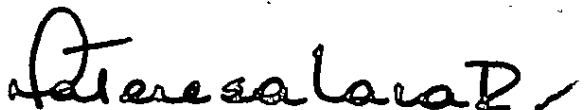
(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

00024 30

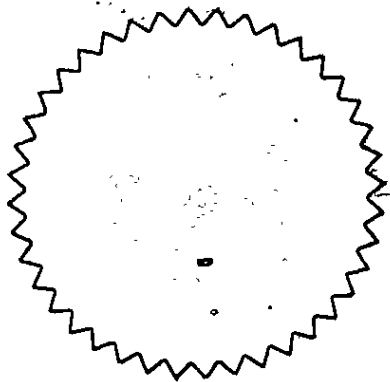
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA A KIELY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA A KIELY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A288201
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Teresa Lara R.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
EJECUCION DEL OFICIO
DE ASESORIA

154/09

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/632,375, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES") dated February 18, 2005 from Marc S. Tesconi ; and dated March 3, 2005 from Mannching S. Ku to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 4th day of April, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 4th day of April, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Barbara A. Klely
Notary Public

Barbara A. Klely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

000028

32

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

- (1) Full Name of Inventor: James A. PROVOST
Residence: Farriers Cottage, Sandy Lane, Waltham Chase, United Kingdom SO32 2LR
Citizenship: UK

- (2) Full Name of Inventor: Trevor I. ARMSTRONG
Residence: Ashmoor, Winchester Road, Waltham Chase, United Kingdom SO32 2NA
Citizenship: UK

- (3) Full Name of Inventor: Zerina B. SHAFI
Residence: 2, Heather Gardens, Fareham, United Kingdom PO15 6JB
Citizenship: UK

- (4) Full Name of Inventor: Marc S. TESCONI
Residence: 6 Capral Lane, New City, New York 10956
Citizenship: United States of America

- (5) Full Name of Inventor: Mannching S. KU
Residence: 4 Dawson Road, Thiells, New York 10984
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

33
00023
33

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/632,375 filed on: December 2, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

nnag
34

James A. PROVOST L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES:

I was personally present and did see James A. PROVOST execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) _____ Date: _____

(2) _____ Date: _____

Trevor I. ARMSTRONG L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES:

I was personally present and did see Trevor I. ARMSTRONG execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) _____ Date: _____

(2) _____ Date: _____

3
nnn75
35

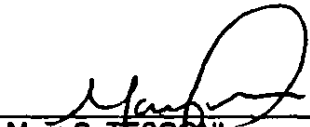
Zarina B. SHAFI L.S. Date

STATEMENT OF WITNESSES:

I was personally present and did see Zarina B. SHAFI execute the above assignment, and he is personally known to me to be the person described in this document.

(1) _____ Date: _____

(2) _____ Date: _____



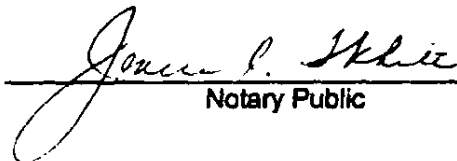
Marc S. TESCONI Date 18 - Feb - 2005

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
County of Rockland } ss:

On the 18 day of February 2005, Marc S. TESCONI personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006



Notary Public

36
00036

Mannching S. KU
Mannching S. KU

3 March 2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of Rockland)
County of New York) ss:

On the 3 day of March 2005, Mannching S. KU personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Joy S. Gaudin
Notary Public, State of New York
Qualified in Westchester County
Certified in Rockland County
Commission Expires May 21, 2007

Joy S. Gaudin
Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 June 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/060532 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

(74) Agents: STRAHER, Michael, P. et al.; Cozen O'Connor,
1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103-3508 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2005/043407

(22) International Filing Date:

30 November 2005 (30.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/632,375 2 December 2004 (02.12.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PROVOST, James,
A. [GB/GB]; Farriers Cottage, Sandy Lane, Waltham
Chase SO32 2LR (GB). ARMSTRONG, Trevor, I.
[GB/GB]; 1 Siakin Close, Bishops Waltham, Hampshire
SO32 1RP (GB). SHAFI, Zerina, B. [GB/GB]; 2 Heather
Gardens, Fareham PO15 6JB (GB). TESCONI, Marc,
S. [US/US]; 15 Lake Region Blvd., Monroe, NY 10950
(US). KU, Manching, Sherry [US/US]; 4 Dawson Road,
Thiells, NY 10984 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
16 November 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES

(57) Abstract: The present invention relates to solid dosage formulations that include ER β -selective ligands that contain benzoxa-
zole, and processes for manufacture of said formulations, more particularly to novel formulations and processes for manufacture of
formulations containing the ER β -selective ligand, ERB-041.

WO 2006/060532 A3

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 June 2006 (08.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/060532 A2

- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number: PCT/US2005/043407
- (22) International Filing Date: 30 November 2005 (30.11.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/632,375 2 December 2004 (02.12.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): PROVOST, James, A. [GB/GB]; Farriers Cottage, Sandy Lane, Waltham Chase SO32 2LR (GB). ARMSTRONG, Trevor, I. [GB/GB]; 1 Siskin Close, Bishops Waltham, Hampshire SO32 1RP (GB). SHAFI, Zerina, B. [GB/GB]; 2 Heather Gardens, Fareham PO15 6JB (GB). TESCONI, Marc, S. [US/US]; 15 Lake Region Blvd., Monroe, NY 10950 (US). KU, Mannching, Sherry [US/US]; 4 Dawson Road, Thiells, NY 10984 (US).
- (74) Agents: STRAHER, Michael, P. et al.; Cozen O'Connor, 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103-3508 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES

(57) Abstract: The present invention relates to solid dosage formulations that include ER β -selective ligands that contain benzoxazole, and processes for manufacture of said formulations, more particularly to novel formulations and processes for manufacture of formulations containing the ER β -selective ligand, ERB-041.

WO 2006/060532 A2

FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to solid dosage formulations that include ER β -selective ligands that contain benzoxazole (or benzothiazole or benzoimidazole), and processes for manufacture of said formulations, more particularly to novel formulations and processes for manufacture of formulations containing the ER β -selective ligand, ERB-041.

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to formulations for substituted benzoxazoles (and benzothiazoles and benzodiazoles), which are useful as estrogenic agents.

The pleiotropic effects of estrogens in mammalian tissues have been well documented, and it is now appreciated that estrogens affect many organ systems [Mendelsohn and Karas, *New England Journal of Medicine* 340: 1801-1811 (1999), Epperson, et al., *Psychosomatic Medicine* 61: 676-697 (1999), Crandall, *Journal of Women's Health & Gender Based Medicine* 8: 1155-1166 (1999), Monk and Brodaty, *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 11: 1-10 (2000), Hum and Macrae, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 20: 631-652 (2000), Calvin, *Maturitas* 34: 195-210 (2000), Finking, et al., *Zeitschrift fur Kardiologie* 89: 442-453 (2000), Brincat, *Maturitas* 35: 107-117 (2000), Al-Azzawi, *Postgraduate Medical Journal* 77: 292-304 (2001)]. Estrogens can exert effects on tissues in several ways, and the most well characterized mechanism of action is their interaction with estrogen receptors leading to alterations in gene transcription. Estrogen receptors are ligand-activated transcription factors and belong to the nuclear hormone receptor superfamily. Other members of this family include the progesterone, androgen, glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. Upon binding ligand, these receptors dimerize and can activate gene transcription either by directly binding to specific sequences on DNA (known as response elements) or by interacting with other transcription factors (such as AP1), which in turn bind directly to specific DNA sequences [Moggs and Orphanides, *EMBO Reports* 2: 775-781 (2001),

Hall, et al., *Journal of Biological Chemistry* 276: 36869-36872 (2001), McDonnell, *Principles of Molecular Regulation* 351-361 (2000)]. A class of "coregulatory" proteins can also interact with the ligand-bound receptor and further modulate its transcriptional activity [McKenna, et al., *Endocrine Reviews* 20: 321-344 (1999)]. It has also been shown that estrogen receptors can suppress NF κ B-mediated transcription in both a ligand-dependent and independent manner [Quaedackers, et al., *Endocrinology* 142: 1156-1166 (2001), Bhat, et al., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 67: 233-240 (1998), Pelzer, et al., *Biochemical & Biophysical Research Communications* 286: 1153-7 (2001)].

Estrogen receptors can also be activated by phosphorylation. This phosphorylation is mediated by growth factors such as EGF and causes changes in gene transcription in the absence of ligand [Moggs and Orphanides, *EMBO Reports* 2: 775-781 (2001), Hall, et al., *Journal of Biological Chemistry* 276: 36869-36872 (2001)].

A less well-characterized means by which estrogens can affect cells is through a so-called membrane receptor. The existence of such a receptor is controversial, but it has been well documented that estrogens can elicit very rapid non-genomic responses from cells. The molecular entity responsible for transducing these effects has not been definitively isolated, but there is evidence to suggest it is at least related to the nuclear forms of the estrogen receptors [Levin, *Journal of Applied Physiology* 91: 1860-1867 (2001), Levin, *Trends in Endocrinology & Metabolism* 10: 374-377 (1999)].

Two estrogen receptors have been discovered to date. The first estrogen receptor was cloned about 15 years ago and is now referred to as ER α [Green, et al., *Nature* 320: 134-9 (1986)]. The second form of the estrogen receptor was found comparatively recently and is called ER β [Kuiper, et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 5925-5930 (1996)]. Early work on ER β focused on defining its affinity for a variety of ligands and indeed, some differences with ER α were seen. The tissue distribution of ER β has been well mapped in the rodent and it is not coincident with ER α . Tissues such as the mouse and rat uterus express predominantly ER α , whereas the mouse and rat lung express predominantly ER β [Couse, et al., *Endocrinology* 138: 4613-4621 (1997), Kuiper, et al.,

Endocrinology 138: 863-870 (1997)]. Even within the same organ, the distribution of ER α and ER β can be compartmentalized. For example, in the mouse ovary, ER β is highly expressed in the granulosa cells and ER α is restricted to the thecal and stromal cells [Sar and Welsch, *Endocrinology* 140: 963-971 (1999), Fitzpatrick, et al., *Endocrinology* 140: 2581-2591 (1999)]. However, there are examples where the receptors are coexpressed and there is evidence from in vitro studies that ER α and ER β can form heterodimers [Cowley, et al., *Journal of Biological Chemistry* 272: 19858-19862 (1997)].

A large number of compounds have been described that either mimic or block the activity of 17 β -estradiol. Compounds having roughly the same biological effects as 17 β -estradiol, the most potent endogenous estrogen, are referred to as "estrogen receptor agonists". Those which, when given in combination with 17 β -estradiol, block its effects are called "estrogen receptor antagonists". In reality there is a continuum between estrogen receptor agonist and estrogen receptor antagonist activity and indeed some compounds behave as estrogen receptor agonists in some tissues and estrogen receptor antagonists in others. These compounds with mixed activity are called selective estrogen receptor modulators (SERMS) and are therapeutically useful agents (e.g. EVISTA[®]) [McDonnell, *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 7: S10-S15 (2000), Goldstein, et al., *Human Reproduction Update* 6: 212-224 (2000)]. The precise reason why the same compound can have cell-specific effects has not been elucidated, but the differences in receptor conformation and/or in the milieu of coregulatory proteins have been suggested.

It has been known for some time that estrogen receptors adopt different conformations when binding ligands. However, the consequence and subtlety of these changes has been only recently revealed. The three dimensional structures of ER α and ER β have been solved by co-crystallization with various ligands and clearly show the repositioning of helix 12 in the presence of an estrogen receptor antagonist that sterically hinders the protein sequences required for receptor-coregulatory protein interaction [Pike, et al., *EMBO* 18: 4608-4618 (1999), Shiau, et al., *Cell* 95: 927-937 (1998)]. In addition, the technique of phage display has been used to identify peptides that interact

00002

with estrogen receptors in the presence of different ligands [Paige, et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96: 3999-4004 (1999)]. For example, a peptide was identified that distinguished between ER α bound to the full estrogen receptor agonists 17 β -estradiol and diethylstilbesterol. A different peptide was shown to distinguish between clomiphene bound to ER α and ER β . These data indicate that each ligand potentially places the receptor in a unique and unpredictable conformation that is likely to have distinct biological activities.

The preparation of exemplary ER β selective ligands, including 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol (ERB-041), is described in U.S. Pat. No. 6,794,403, incorporated herein by reference in its entirety.

As mentioned above, estrogens affect a panoply of biological processes. In addition, where gender differences have been described (e.g., disease frequencies, responses to challenge, etc.), it is possible that the explanation involves the difference in estrogen levels between males and females.

Given the importance of these compounds as pharmaceutical agents, it can be seen that effective formulations for delivery of the compounds is of great import. This invention is directed to these, as well as other, important ends.

SUMMARY OF THE INVENTION

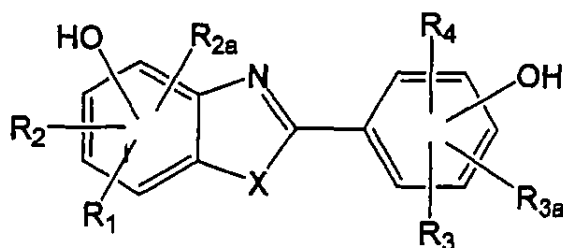
In some embodiments, the present invention provides pharmaceutical formulations comprising a pharmaceutically effective amount of an active pharmacological agent and a carrier or excipient system, the carrier or excipient system comprising:

- a) a filler/diluent component comprising from about 40% to about 90% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a surface modifying agent component comprising from about 0.4% to about 15% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a disintegrant component from about 0.01% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;

d) optionally, a second filler/diluent component comprising up to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

e) a lubricant component comprising from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation;

wherein the active pharmacological agent has the Formula I:



I

wherein

R₁ is hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-8 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, thioalkyl of 1-6 carbon atoms, sulfoxoalkyl of 1-6 carbon atoms, sulfonoalkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, a 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S, -NO₂, -NR₅R₆, -N(R₅)COR₆, -CN, -CHFCN, -CF₂CN, alkynyl of 2-7 carbon atoms, or alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

R₂ and R_{2a} are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₅)COR₆;

R₃, R_{3a}, and R₄ are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon

00044

atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR₆, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₆R₆, NR₆R₆ or N(R₆)COR₆;

R₆, R₆ are each, independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, or aryl of 6-10 carbon atoms;

X is O, S, or N R₇; and

R₇ is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms or aryl of 6-10 carbon atoms, -COR₆, -CO₂R₆ or -SO₂R₆;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, X is O. In some further embodiments, R₁ is alkenyl of 2-3 carbon atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR₆, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₆R₆, NR₆R₆ or N(R₆)COR₆. In some embodiments, the active ingredient is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol (ERB-041) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The term halogen refers to chloro, bromo, fluoro or iodo, preferably fluoro. The alkyl of 1-6 carbon atoms (used alone or as part of a group e.g. alkoxy) may be a straight or branched alkyl e.g. methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl or n-butyl. The cycloalkyl of 3-8 carbon atoms may be saturated or unsaturated and includes the moieties cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. The trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms (used alone or as part of a group) may suitably be trifluoromethyl. Sulfoalkyl of 1-6 carbon atoms refers to the group -SO-R wherein R is an alkyl of 1-6 carbon atoms as defined above. Aryl of 6-10 carbon atoms refers to a mono or poly cyclic aromatic group. e.g., phenyl or naphthyl. The 5 to 6 membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S is a saturated, partially unsaturated or aromatic ring, e.g., a furanyl, pyranal, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, imidazolyl, oxazolyl, thioxazolyl, thienyl or piperidinyl ring. The alkynyl of 2-7 carbon atoms is a group having at least one triple bond, e.g., ethynyl. The alkenyl of 2-7 carbon atoms is a group having at least one double bond, e.g., vinyl. When the alkyl or alkenyl moieties are substituted they may be substituted with 1 or more substituents as defined above, e.g. by 1, 2 or 3 substituents which may be the same or different.

In some embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 1.0% to about 50% by weight of the pharmaceutical formulation. In further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 1.0% to about 50% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 40% to about 90% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.4% to about 15% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 0.1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation; the second filler/diluent component, when present, comprises up to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 1.5% to about 40% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 45% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.5 to about 12% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 0.15% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation; the second filler/diluent component, when present, comprises from about 1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

In still further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 2% to about 36% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.6 to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 0.2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; the second filler/diluent component, when present, comprises from about 1.0% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some embodiments, the filler/diluent component comprises one or more of mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, maltodextrin,

sorbitol, starch, xylitol or a metal aluminosilicate, for example magnesium aluminometasilicate (Neusilin®). In some further embodiments, the filler/diluent component comprises mannitol.

In some embodiments, the surface modifying agent component comprises a surfactant. In some embodiments, the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, or glycerides of fatty acid. In some further embodiments, the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer 188 or sodium lauryl sulfate. In some further embodiments, the surface modifying agent component comprises Poloxamer 188.

In some embodiments, the disintegrant component comprises one or more of crosscarmellose sodium, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, croscopolone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay, cellulose floc, ion exchange resin, or effervescent systems based on food acids and an alkaline carbonate component. In some further embodiments, the disintegrant component comprises crosscarmellose sodium.

In some embodiments, the optional second filler/diluent component, when present, comprises one or more of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol or a metal aluminosilicate, for example magnesium aluminometasilicate (Neusilin®). In some further embodiments, the optional second filler/diluent component, when present, comprises microcrystalline cellulose.

In some embodiments, the lubricant component comprises one or more of metallic stearate, fatty acid ester, fatty acid, fatty alcohol, glyceryl behenate, mineral oil, paraffin, hydrogenated vegetable oil, leucine, polyethylene glycol, metallic lauryl sulfate or sodium chloride. In some further embodiments, the metallic stearate is magnesium stearate, calcium stearate or zinc stearate. In still further embodiments, the lubricant component comprises magnesium stearate.

In some embodiments, the filler/diluent component comprises one or more of mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, or a metal aluminosilicate; the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid or glycerides of fatty acid; the disintegrant component comprises one or more of croscarmellose sodium, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, crospovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay, cellulose floc, ion exchange resin, or effervescent systems based on food acids and an alkaline carbonate component; the disintegrant component comprises croscarmellose sodium; the optional second filler/diluent component, when present, comprises one or more of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol or a metal aluminosilicate, for example magnesium aluminometasilicate (Neusilin®); and the lubricant component comprises one or more of metallic stearate, fatty acid ester, fatty acid, fatty alcohol, glyceryl behenate, mineral oil, paraffin, hydrogenated vegetable oil, leucine, polyethylene glycol, metallic lauryl sulfate or sodium chloride.

In further embodiments, the filler/diluent component comprises one or more of mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, or a metal aluminosilicate; the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid or glycerides of fatty acid; the disintegrant component comprises one or more of croscarmellose sodium, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, crospovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay, cellulose floc, ion exchange resin, or effervescent systems based on food acids and an alkaline carbonate component; the disintegrant component comprises croscarmellose sodium; the optional second filler/diluent component, when present, comprises one or more of

00048

microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol or a metal aluminosilicate; and the lubricant component comprises one or more of metallic stearate, fatty acid ester, fatty acid, fatty alcohol, glyceryl behenate, mineral oil, paraffin, hydrogenated vegetable oils, leucine, polyethylene glycol, metallic lauryl sulfate or sodium chloride.

In some embodiments, the filler/diluent component comprises mannitol; the surface modifying agent component comprises Poloxamer 188; the disintegrant component comprises croscarmellose sodium; the optional second filler/diluent component, when present, comprises microcrystalline cellulose; and the lubricant component comprises magnesium stearate.

In some embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 1.0% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 70% to about 90% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent component, when present, comprises from about 10% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 1.4% to about 3.6% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 75% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.2% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 0.1% to about 0.6% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent component, when present, comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 2% to about 3% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 78% to about 83% by weight of the pharmaceutical

formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.6% to about 0.9% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 0.2% to about 0.5% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent, when present, component comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.3% to about 0.7% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 65% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.1% to about 3% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 1% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent component, when present, comprises from about 10% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 70% to about 80% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent component, when present, comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In still further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 3% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 73% to about 77% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 0.8% to about 1.3% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 3% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent component, when present, comprises from about 12% to

41
44
DATA

about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.3% to about 0.7% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 20% to about 40% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 45% to about 60% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 4% to about 14% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 1% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

In further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 27% to about 38% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 50% to about 56% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 6% to about 12% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 32% to about 35% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 52% to about 55% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 8% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 3% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.3% to about 0.7% by weight of the pharmaceutical formulation.

In further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 10% to about 24% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 50% to about 70% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises

from about 1% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent component, when present, comprises from about 10% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

In further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 13% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 55% to about 65% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent component, when present, comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

In yet further embodiments, the active pharmacological agent comprises from about 15% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; the filler/diluent component comprises from about 57% to about 62% by weight of the pharmaceutical formulation; the surface modifying agent component comprises from about 4% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation; the disintegrant component comprises from about 3% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation; the optional second filler/diluent component, when present, comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and the lubricant component comprises from about 0.3% to about 0.7% by weight of the pharmaceutical formulation.

In some of the foregoing embodiments, the formulation contains from about 1 mg to about 125 mg of active pharmacological agent, from about 1 mg to about 3 mg of active pharmacological agent, from about 3 mg to about 7 mg of active pharmacological agent, from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent, from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent, or from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

The present invention also provides processes for preparing a pharmaceutical formulation of the invention as described herein, comprising:

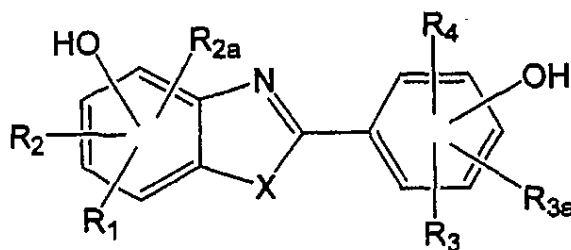
- a) mixing the active ingredient, at a portion of the filler/diluent, and the disintegrant, to form a mixture thereof; and
- b) granulating the mixture with an aqueous solution comprising the surfactant to form a granulated mixture. In some embodiments, the processes further include the step of blending the granulated mixture with one or more of additional filler/diluent, second filler/diluent/diluent, or lubricant.

DETAILED DESCRIPTION

In some embodiments, the present invention provides pharmaceutical formulations comprising a pharmaceutically effective amount of an active pharmacological agent and a carrier or excipient system, the carrier or excipient system comprising:

- a) a filler/diluent component comprising from about 40% to about 90% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a surface modifying agent component comprising from about 0.4% to about 15% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a disintegrant component from about 0.01% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) optionally, a second filler/diluent component comprising up to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- e) a lubricant component comprising from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation;

wherein the active pharmacological agent has the Formula I:



wherein

R_1 is hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-8 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, thioalkyl of 1-6 carbon atoms, sulfoxoalkyl of 1-6 carbon atoms, sulfonoalkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, a 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_5\text{R}_6$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{CHFCN}$, $-\text{CF}_2\text{CN}$, alkynyl of 2-7 carbon atoms, or alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, $-\text{CN}$, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 or $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_2 and R_{2a} are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, $-\text{CN}$, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 or $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_3 , R_{3a} , and R_4 are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, $-\text{CN}$, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 or $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_5 and R_6 are each, independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, or aryl of 6-10 carbon atoms;

X is O, S, or N R_7 ; and

R_7 is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms or aryl of 6-10 carbon atoms, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$ or $-\text{SO}_2\text{R}_6$;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, X is O. In some further embodiments, R_1 is alkenyl of 2-3 carbon atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, $-\text{CN}$, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 or $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$. In some embodiments, the active ingredient is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol (ERB-041) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

nnn-4

It will be understood that the weight percentages set forth for the filler/diluent component, surface modifying agent component, disintegrant component, optional second filler/diluent component, and lubricant component of the formulations disclosed herein are the percentages that each component will comprise of a final pharmaceutical formulation, without reference to any surface covering, such as a tablet coating or capsule. The remainder of the final formulation will be comprised of the active pharmacological agent(s).

Generally, the active pharmacological agent(s) can be present in from about 1.0% to about 50% by weight of the pharmaceutical formulation, from about 1.5% to about 40% by weight of the pharmaceutical formulation, or from about 2% to about 36% by weight of the pharmaceutical formulation. In some embodiments, the active pharmacological agent comprises 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, the filler/diluent component comprises from about 40% to about 90% by weight of the pharmaceutical formulation, from about 45% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation, or from about 50% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation. In some embodiments the optional second filler/diluent component is present and comprises from about 1% to about 20% of the pharmaceutical formulation. In some embodiments, the filler/diluent component and/or the optional second filler/diluent component, when present, include one or more agent that is useful as a filler or diluent or a combination of such agents. One or more fillers and/or one or more diluents may be selected in each case. In some embodiments, the filler/diluent component comprises a combination of mannitol and microcrystalline cellulose, and the optional second filler/diluent, when present, comprises mannitol and microcrystalline cellulose. Examples of such pharmaceutically acceptable fillers and/or diluent (and/or binding) agents include sugar or carbohydrate containing compounds such as mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, and metal aluminosilicates such as magnesium aluminometasilicate (Neusilin[®]), as well as metal phosphates and carbonates. Other suitable filler/diluent materials can be found in, for example, *Remington's Pharmaceutical*

Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, which is incorporated herein by reference in its entirety.

In some embodiments, the surface modifying agent component comprises from about 0.4% to about 15% by weight of the pharmaceutical formulation, from about 0.5 to about 12% by weight of the pharmaceutical formulation or from about 0.6 to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation. The surface modifying agent can be any of the pharmaceutically acceptable wetting agents known in the art, for example, surfactants. Examples of such surface modifying agents include Poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, docusate sodium, quaternary ammonium amine compounds, sugar esters of fatty acids and glycerides of fatty acids. In some embodiments, the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer 188 or sodium lauryl sulfate; preferably Poloxamer 188.

In some embodiments the disintegrant comprises from about 0.01% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation, from about 0.15% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation or from about 0.2% to about 6% of the pharmaceutical formulation. The disintegrant component can include one or more of the pharmaceutically acceptable agents known to be useful as a disintegrant. Examples of such include crosscarmellose sodium, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, crospovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay, cellulose floc, ion exchange resin, and effervescent systems based on food acids and an alkaline carbonate component.

In some embodiments the lubricant comprises from about 0.01% to about 5.0% of the pharmaceutical formulation, from about 0.1% to about 2.0% of the pharmaceutical formulation, from about 0.1% to about 1.0% of the pharmaceutical formulation or from about 0.3% to about 0.7% of the pharmaceutical formulation. The lubricant can be selected from the many lubricants useful in the pharmaceutical arts. Examples of suitable lubricants include metallic stearates such as magnesium stearate, calcium stearate and zinc stearate, fatty acid esters, fatty acids, fatty alcohols, glyceryl behenate, mineral oil, paraffins, hydrogenated vegetable oils, leucine, polyethylene glycols, metallic lauryl sulfates, silica such as Aerosil® 200, and sodium chloride.

In some embodiments, processes are provided for the preparation of formulations described herein. In some embodiments, the processes comprise:

- a) mixing the active ingredient, at a portion of the filler/diluent, and the disintegrant, to form a mixture thereof; and
- b) spray granulating the mixture with an aqueous solution comprising the surfactant to form a granulated mixture.

In some embodiments, the processes further comprise the step of (c) blending the granulated mixture with one or more of additional filler/diluent, second filler/diluent/diluent, a lubricant, additional disintegrant, or additional surface modifying agent. In some embodiments, the filler/diluent component comprises mannitol; the surface modifying agent component comprises Poloxamer 188; the disintegrant component comprises crosscarmellose sodium; the optional second filler/diluent component comprises microcrystalline cellulose; and the lubricant component comprises magnesium stearate.

In some further preferred embodiments, the formulation contains from about 1 mg to about 125 mg, or from about 1 mg to about 3 mg, or from about 3 mg to about 7 mg, or from about 20 mg to about 30 mg, or from about 70 mg to about 80 mg, or from about 90 mg to about 110 mg, of active pharmacological agent.

Oral formulations containing the present solid dispersions can comprise any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions, and the like. Capsules or tablets containing the present solid dispersion can also be combined with mixtures of other active compounds or inert fillers and/or diluents such as pharmaceutically acceptable starches (e.g., corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc. In some embodiments, the formulations are solid dispersions contained in capsules, preferably spray granule dispersals in capsules.

Tablet formulations can be made by conventional compression, wet granulation, or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable fillers/diluents, binding agents, lubricants, disintegrants, suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate,

microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar. Oral formulations used herein may utilize standard delay or time release formulations or spansules. Suppository formulations may be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppositories melting point, and glycerin. Water soluble suppository bases such as polyethylene glycols of various molecular weights may also be used.

Film coatings useful with the present formulations are known in the art and generally consist of a polymer (usually a cellulosic type of polymer), a colorant and a plasticizer. Additional ingredients such as wetting agents, sugars, flavors, oils and lubricants can be included in film coating formulations to impart certain characteristics to the film coat. The compositions and formulations herein may also be combined and processed as a solid, then placed in a capsule form such as a gelatin capsule.

The filler/diluent can comprise any substance known in the art that is useful for the preparation of solid oral formulations. Pharmaceutically acceptable fillers/diluents can be selected from any filler and/or diluent, for example, lactose, microcrystalline cellulose, sucrose, mannitol, calcium phosphate, calcium carbonate, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate such as magnesium aluminometasilicate (Neusilin[®]), those described above, and the like.

The present formulations can also include disintegrant agents. These disintegrants can be selected from those known in the art, including pregelatinized starch, sodium starch glycolate and the like. Other useful disintegrants include croscarmellose sodium, crospovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay (e.g., veegum or xanthan gum), cellulose floc, ion exchange resin, or effervescent systems such as those utilizing food acids (such as citric acid, tartaric acid, malic acid, fumaric acid, lactic acid, adipic acid, ascorbic acid, aspartic acid, erythorbic acid, glutamic acid, and succinic acid) and an alkaline carbonate component (such as sodium bicarbonate, calcium carbonate, magnesium carbonate, potassium carbonate, ammonium carbonate,

00A-8

etc.). The disintegrant(s) useful herein can comprise from about 0.1% to about 10% of the formulation by weight, from about 0.15% to about 8%, or from about 0.2% to about 6%.

As will be appreciated, some components of the formulations of the invention can possess multiple functions. For example, a given component can act as both a diluent/filler and a disintegrant. In some such cases, the function of a given component can be considered singular, even though its properties may allow multiple functionality.

The pharmaceutical formulations and excipient systems herein can also contain an antioxidant or a mixture of antioxidants such as ascorbic acid. Other antioxidants that can be used include sodium ascorbate and ascorbyl palmitate, optionally in conjunction with an amount of ascorbic acid. An example range for the antioxidant(s) is from about 0.05% to about 15% by weight, from about 0.5% to about 15% by weight, or from about 0.5% to about 5% by weight. In some embodiments, the pharmaceutical formulations contain substantially no antioxidant.

Additional numerous various excipients, dosage forms, dispersing agents and the like that are suitable for use in connection with the solid dispersions of the invention are known in the art and described in, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, which is incorporated herein by reference in its entirety.

The materials, methods, and examples presented herein are intended to be illustrative, and are not intended to limit the scope of the invention.

EXAMPLES

The following Examples illustrate preparation of solid dosage formulations of the present invention. The preparation of the solid dosage formulations, in some embodiments, involve initial preparation of a granulation comprising the active pharmacological agent. This entails first combining the active pharmacological agent with a portion of a filler/diluent and a portion of a glidant/disintegrant to form a mixture and then adding this mixture to an aqueous solution of including a portion of a surface modifying agent to form a final mixture that is dried, sieved and blended to form granules

containing the active pharmacological agent. The granulation can be used to prepare solid dosage forms, e.g., capsules, of the present invention.

In some embodiments, the preparation of the solid dosage forms can further include blending the granules containing the active agent with one or more additional component such as additional filler/diluent, a second filler/diluent/diluent, a lubricant, additional disintegrant, or additional surface modifying agent. The resulting mixture can be filled into capsules to the desired fill weight.

In some such embodiments, the portion of filler/diluent from the granulation containing the active agent comprises from about 0.1 to about 100%, about 5 to about 95%, about 10 to about 90%, about 15 to about 85%, about 20 to about 80%, about 25 to about 75%, about 30 to about 70%, about 35 to about 65%, about 40 to about 60%, about 45 to about 55%, about 50% of the total filler/diluent in the final capsule composition, i.e., not including any additional first filler/diluent or optional "second filler/diluent/diluent" as the term is used herein. In some embodiments, the portion of filler/diluent from the granulation containing the active agent comprises from about 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, or 80% of the total filler/diluent in the final capsule composition. In some such embodiments, the additional filler/diluent comprises from about 0.1 to about 100%, about 5 to about 95%, about 10 to about 90%, about 15 to about 85%, about 20 to about 80%, about 25 to about 75%, about 30 to about 70%, about 35 to about 65%, about 40 to about 60%, about 45 to about 55%, about 50% of the total filler/diluent in the final capsule composition. In some embodiments, the additional filler/diluent comprises from about 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, or 40% of the total filler/diluent in the final capsule composition. For example, one non-limiting embodiment, as illustrated in Example 6, the portion of filler/diluent (mannitol) from the granule prepared in Example 1 comprises about 66% of the filler/diluent in the final capsule composition, while the mannitol added later in the process comprises about 34 % of the filler/diluent in the final capsule composition. Alternatively stated, in this example, a portion of about two-thirds of the filler/diluent used to make the capsules is used to prepare the granules containing

00050

the active agent to which the remaining one-third of the filler/diluent is added during final formulation preparation.

In some such embodiments, the portion of surface modifying agent from the granulation containing the active agent comprises from about 0.1 to about 100%, about 5 to about 95%, about 10 to about 90%, about 15 to about 85%, about 20 to about 80%, about 25 to about 75%, about 30 to about 70%, about 35 to about 65%, about 40 to about 60%, about 45 to about 55%, about 50% of the total surface modifying agent in the final capsule composition, i.e., not including any additional surface modifying agent. In some embodiments, the portion of surface modifying agent from the granulation containing the active agent comprises from about 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, or 80% of the total surface modifying agent in the final capsule composition. In some such embodiments, the additional surface modifying agent comprises from about 0.1 to about 100%, about 5 to about 95%, about 10 to about 90%, about 15 to about 85%, about 20 to about 80%, about 25 to about 75%, about 30 to about 70%, about 35 to about 65%, about 40 to about 60%, about 45 to about 55%, about 50% of the total surface modifying agent in the final capsule composition. In some embodiments, the additional surface modifying agent comprises from about 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, or 40% of the total surface modifying agent in the final capsule composition.

In some such embodiments, the portion of disintegrant from the granulation containing the active agent comprises from about 0.1 to about 100%, about 5 to about 95%, about 10 to about 90%, about 15 to about 85%, about 20 to about 80%, about 25 to about 75%, about 30 to about 70%, about 35 to about 65%, about 40 to about 60%, about 45 to about 55%, about 50% of the total disintegrant in the final capsule composition, i.e., not including the any additional disintegrant. In some embodiments, the portion of disintegrant from the granulation containing the active agent comprises from about 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, or 50% of the total disintegrant in the final capsule composition. In some such embodiments, the additional disintegrant comprises from about 0.1 to about 100%, about 5 to about 95%, about 10 to about 90%, about 15

to about 85%, about 20 to about 80%, about 25 to about 75%, about 30 to about 70%, about 35 to about 65%, about 40 to about 60%, about 45 to about 55%, about 50% of the total disintegrant in the final capsule composition. In some embodiments, the additional disintegrant comprises from about 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, or 70% of the total disintegrant in the final capsule composition

EXAMPLE 1

PROCEDURE FOR PREPARATION OF ERB-041 GRANULE

Batch size = 2.0-2.5 Kg.

1. Weigh out individually the Mannitol (Pearlitol® 200SD) USP, Croscarmellose Sodium EP/NF, Poloxamer 188 NF, and the ERB-041 (Micronised).
2. Weigh Purified Water into a suitable sized stainless steel beaker to make a 30.5% w/w solution of Poloxamer 188 NF.
3. Add the water to a suitable high shear granulator and then add the Poloxamer 188 NF. Start the impeller of the granulator at a low speed (chopper off) and continue to mix for a minimum of 45 minutes or until the Poloxamer is completely dissolved.
4. Combine and sieve the ERB-041 (Micronised), Mannitol (Pearlitol® 200SD) and Croscarmellose Sodium EP/NF through a 500 micron screen and transfer into the high shear granulator containing the Poloxamer Solution of Step 3.
5. Start the high shear granulator using the impeller set at an appropriate speed and the chopper set at an appropriate speed. The mixer may be stopped and the bowl scrapped, as required.
6. Continue processing until a suitable granule is produced adding additional water using an appropriate syringe, as necessary.
7. Pass the granule through an appropriate screen to de-agglomerate any large lumps and spread evenly on to an appropriate number of drying trays. Spread the oversize on a separate tray.

000052

8. Dry the granules produced in an oven with a set-point of 50°C for a minimum of 20 hours.
9. Combine the granules and sieve through an 800 micron screen.
10. Mill the greater than 800 micron size fraction granule with an appropriate screen, and sieve the milled material through the 800 micron screen, until a sufficiently small portion is retained.
11. Recombine the sieved materials from steps 9 and 10, and blend in a suitable mixer for 5 minutes to yield the final granule.

The composition of the granule is shown in the table below.

Ingredient	% WT/WT
ERB-041 Micronised ^a	33.501
Mannitol USP (Pearlitol [®] 200SD)	53.434
Poloxamer 188 NF	9.045
Croscarmellose Sodium EP/NF	4.020
Purified Water USP ^b	qs
TOTAL	100.00

^a Potency of ERB-041 adjusted against Mannitol (Pearlitol[®] 200SD)

^b Used in process but does not appear in final product

EXAMPLE 2

PROCEDURE FOR PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING 100 MG OF ERB-041

1. The Granule from Example 1 is blended with Magnesium Stearate and mixed.
2. #0 HPMC Capsules are filled with the blend to a target fill weight of 300.00 mg.

The composition of the capsule is shown in the table below.

00003

Ingredient	%WT/WT	Input Dosage Unit	
		Input	Unit
ERB-041	33.333	100.0	mg
Mannitol USP (Pearlitol® 200SD)	53.167	159.5 ^a	mg
Poloxamer 188 NF	9.000	27.0	mg
Croscarmellose Sodium EP/NF	4.000	12.0	mg
Magnesium Stearate NF/EP	0.500	1.5	mg
(Vegetable Extract)			
Purified Water USP	Qs	qs ^b	
Capsule #0 HPMC Opaque	Qs	1	capsule
Brown, 4P Quall-V (Shionogi Qualicaps, Inc. (Whitsett, NC))			
Total	100	300.0	mg

^a Potency of ERB-041 adjusted against Mannitol (Pearlitol® 200SD)^b Used in process, but does not appear in the final product**EXAMPLE 3****PROCEDURE FOR PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING
75 MG OF ERB-041**

Capsules are prepared in identical fashion to that described in Example 2, except that the #0 HPMC Capsules are filled with the blend to a target fill weight of 225.00 mg.

EXAMPLE 4
PROCEDURE FOR PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING
25 MG OF ERB-041

1. Mill the Granule of Example 1 using an appropriate mill fitted with an appropriate screen and sieve through a 800 micron screen.
2. Sieve the Microcrystalline Cellulose NF (Avicel® PH200) through a 500 micron screen.
3. Blend the sieved material from Steps 1 and 2.
4. Sieve the additional Mannitol (Pearlitol® 200SD) and Croscarmellose Sodium EP/NF through a 500 micron screen and blend with material from Step 3.
5. Blend the material from step 4 with Magnesium Stearate EP/NF and mix.
6. Fill #0 HPMC Capsules with the blend from step 5 to a target fill weight of 150 mg.

The composition of the capsules is shown in the table below.

Ingredient		Input/ Dosage Unit	
		Input	Unit
ERB-041	16.6667	25.00	mg
Mannitol USP (Pearlitol 200SD) (Roquette America, Inc. (Keokuk, IA))	59.3333	89.00 ^a	mg
Poloxamer 188 NF	4.5000	6.75	mg
Croscarmellose Sodium EP/NF	4.0000	6.00	mg
Microcrystalline Cellulose NF (Avicel PH200)	15.0000	22.50	mg
Magnesium Stearate (Vegetable Extract) NF/EP	0.5000	0.75	mg
Purified Water USP	qs	qs ^b	
Capsule #0 HPMC Opaque Brown, 4P Quali-V (Shionogi)	qs	1	capsule
Total	100	150.00	mg

^a Potency of ERB-041 adjusted against Mannitol (Pearlitol® 200SD)

^b Used in process, but does not appear in the final product

EXAMPLE 5

PROCEDURE FOR PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING 5 MG OF ERB-041

1. Mill the Granule of Example 1 using an appropriate mill fitted with an appropriate screen and sieve through an 800 micron screen.

2. Sieve the Microcrystalline Cellulose NF (Avicel® PH200) through a 500 micron screen.
3. Blend sieved material from Steps 1 and 2.
4. Sieve the additional Mannitol (Pearlitol® 200SD) and Croscarmellose Sodium EP/NF through a 500 micron screen and blend with material from Step 3.
5. Blend the material from Step 4 with Magnesium Stearate EP/NF and mix.
6. Fill #0 HPMC Capsules with the blend from Step 5 to a target fill weight of 124 mg.

The composition of the capsules is shown in the table below.

Ingredient	% WT/WT	Input/	
		Dosage Input	Unit Unit
ERB-041	4.0323	5.00	mg
Mannitol USP (Pearlitol® 200SD) (Roquette)	75.379	93.47 ^a	mg
Poloxamer 188 NF	1.0887	1.35	mg
Croscarmellose Sodium EP/NF	4.000	4.96	mg
Microcrystalline Cellulose NF (Avicel® PH200)	15.0000	18.60	mg
Magnesium Stearate (Vegetable Extract) NF/EP	0.5000	0.62	mg
Purified Water USP	qs		qs ^b
Capsule #0 HPMC Opaque Brown, 4P Quali-V (Shionogi)	qs	1	capsule
TOTAL	100	124.00	mg

^a Potency of ERB-041 adjusted against Mannitol (Pearlitol® 200SD)

^b Used in process, but does not appear in the final product

EXAMPLE 6**PROCEDURE FOR PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING 2 MG OF ERB-041**

1. Mill the Granule of Example 1 using an appropriate mill fitted with an appropriate screen and sieve through an 800 micron screen.
2. Sieve the Microcrystalline Cellulose NF (Avicel® PH200) through a 500 micron screen.
3. Blend sieved material from Steps 1 and 2.
4. Sieve the additional Mannitol (Pearlitol® 200SD) and Croscarmellose Sodium EP/NF through a 500 micron screen and blend with material from Step 3.
5. Blend the material from Step 4 with Magnesium Stearate EP/NF and mix.
6. Fill #0 HPMC Capsules with the blend from Step 5 to a target fill weight of 75 mg.

The composition of the capsules is shown in the table below.

nnn58

Ingredient	% WT/WT	Input/ Dosage Unit	
		Input	Unit
ERB-041	2.667	2.000	mg
Mannitol USP (Pearlitol 200SD) (Roquette)	80.793	60.595 ^a	mg
Poloxamer 188 NF	0.720	0.540	mg
Croscarmellose Sodium EP/NF	0.320	0.240	mg
Microcrystalline Cellulose NF (Avicel PH200)	15.000	11.250	mg
Magnesium Stearate (Vegetable Extract) NF/EP	0.500	0.375	mg
Purified Water USP	qs	qs ^b	
Capsule #0 HPMC Opaque Brown, 4P Quali-V (Shionogi)	qs	1	capsule
Total	100	75.000	mg

^a Potency of ERB-041 adjusted against Mannitol (Pearlitol[®] 200SD)^b Not present in final product

EXAMPLE 7

PROCEDURE FOR PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING ERB-041.

A final granulation blend containing ERB-041 can be prepared as described in, for example, Example 5 and Example 6, except that additional disintegrant and/or additional surface modifying agent is/are added, for example, in Step 4. The additional disintegrant and/or additional surface modifying agent can be added along with additional filler/diluent, second filler/diluent/diluent and/or lubricant, or not.

It is intended that each of the patents, applications, and printed publications, including books, mentioned in this patent document be hereby incorporated by reference in their entirety.

As those skilled in the art will appreciate, numerous changes and modifications may be made to the embodiments of the invention without departing from the spirit of the invention. It is intended that all such variations fall within the scope of the invention.

This present invention claims benefit of priority from provisional U.S. Patent Application Serial No. 60/632,375 filed December 2, 2004, which is incorporated herein by reference in its entirety.

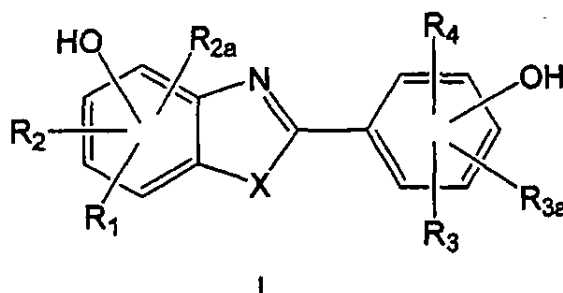
000070

What is claimed is:

1. A pharmaceutical formulation comprising a pharmaceutically effective amount of an active pharmacological agent and a carrier or excipient system, the carrier or excipient system comprising:

- a) a filler/diluent component comprising from about 40% to about 90% by weight of the pharmaceutical formulation;
- b) a surface modifying agent component comprising from about 0.4% to about 15% by weight of the pharmaceutical formulation;
- c) a disintegrant component from about 0.01% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;
- d) optionally, a second filler/diluent component comprising up to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and
- e) a lubricant component comprising from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation;

wherein the active pharmacological agent has the Formula I:



wherein

R₁ is hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, cycloalkyl of 3-8 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, thioalkyl of 1-6 carbon atoms, sulfoalkyl of 1-6 carbon atoms, sulfonoalkyl of 1-6 carbon atoms, aryl of 6-10 carbon atoms, a 5 or 6-membered heterocyclic ring having 1 to 4 heteroatoms selected from O, N or S, -NO₂, -NR₆R₆, -N(R₆)COR₆, -CN, -CHFCN, -CF₂CN, alkynyl of 2-7 carbon atoms, or alkenyl of 2-7 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with

hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR₅, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₆)COR₆;

R₂ and R_{2a} are each, independently, hydrogen, hydroxyl, halogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-4 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR₅, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₆)COR₆;

R₃, R_{3a}, and R₄ are each, independently, hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkenyl of 2-7 carbon atoms, alkynyl of 2-7 carbon atoms, halogen, alkoxy of 1-4 carbon atoms, trifluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, or trifluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms; wherein the alkyl or alkenyl moieties are optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR₅, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₆)COR₆;

R₅, R₆ are each, independently hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms, or aryl of 6-10 carbon atoms;

X is O, S, or N R₇; and

R₇ is hydrogen, alkyl of 1-6 carbon atoms or aryl of 6-10 carbon atoms, -COR₅, -CO₂R₆ or -SO₂R₆;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The pharmaceutical formulation of claim 1 wherein X is O.

3. The pharmaceutical formulation of claim 1 or claim 2, wherein R₁ is alkenyl of 2-3 carbon atoms, which is optionally substituted with hydroxyl, -CN, halogen, trifluoroalkyl, trifluoroalkoxy, -COR₅, -CO₂R₆, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ or N(R₆)COR₆.

4. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 3 wherein the active ingredient is 2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-7-vinyl-1,3-benzoxazol-5-ol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 4 wherein the active pharmacological agent comprises from about 1.0% to about 50% by weight of the pharmaceutical formulation.

6. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 4 wherein:
the active pharmacological agent comprises from about 1.0% to about 50% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 40% to about 90% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.4% to about 15% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 0.1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;

the second filler/diluent component, when present, comprises up to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation.

7. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 4 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 1.5% to about 40% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 45% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.5 to about 12% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 0.15% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;

the second filler/diluent component, when present, comprises from about 1% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

8. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 4 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 2% to about 36% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 50% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.6 to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 0.2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;

the second filler/diluent component, when present, comprises from about 1.0% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

9. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 8 wherein the filler/diluent component comprises one or more of mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate or magnesium aluminometasilicate.

10. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 9 wherein the filler/diluent component comprises mannitol.

11. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 10 wherein the surface modifying agent component comprises a surfactant.

12. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 11 wherein the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer

nnn

188, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, or glycerides of fatty acid.

13. The pharmaceutical formulation of claim 12 wherein the surface modifying agent component comprises Poloxamer 188 or sodium lauryl sulfate.

14. The pharmaceutical formulation of claim 13 wherein the surface modifying agent component comprises Poloxamer 188.

15. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 14 wherein the disintegrant component comprises one or more of crosscarmellose sodium, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, crospovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay, cellulose floc, ion exchange resin, or effervescent systems based on food acids and an alkaline carbonate component.

16. The pharmaceutical formulation of claim 15 wherein the disintegrant component comprises crosscarmellose sodium.

17. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 16 wherein the optional second filler/diluent component comprises one or more of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate, or magnesium aluminometasilicate.

18. The pharmaceutical formulation of claim 17 wherein the optional second filler/diluent component comprises microcrystalline cellulose.

19. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 18 wherein the lubricant component comprises one or more of metallic stearate, fatty acid ester, fatty acid, fatty alcohol, glyceryl behenate, mineral oil, paraffin, hydrogenated vegetable oil, leucine, polyethylene glycol, metallic lauryl sulfate, or sodium chloride.

20. The pharmaceutical formulation of claim 19 wherein the metallic stearate is magnesium stearate, calcium stearate or zinc stearate.

21. The pharmaceutical formulation of claim 20 wherein the lubricant component comprises magnesium stearate.

22. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 8 wherein:

the filler/diluent component comprises one or more of mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate, or magnesium aluminometasilicate;

the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, or glycerides of fatty acids;

the disintegrant component comprises one or more of crosscarmellose sodium, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, croscopovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay, cellulose floc, ion exchange resin, or effervescent systems based on food acids and an alkaline carbonate component;

the disintegrant component comprises crosscarmellose sodium;

the optional second filler/diluent component comprises one or more of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate, or magnesium aluminometasilicate; and

the lubricant component comprises one or more of metallic stearate, fatty acid esters, fatty acid, fatty alcohol, glyceryl behenate, mineral oil, paraffin, hydrogenated vegetable oil, leucine, polyethylene glycol, metallic lauryl sulfate, or sodium chloride.

23. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 8 wherein:

the filler/diluent component comprises one or more of mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate, or magnesium aluminometasilicate;

the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, or glycerides of fatty acid;

the disintegrant component comprises one or more of croscarmellose sodium, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, crospovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay, cellulose floc, ion exchange resin, or effervescent systems based on food acids and an alkaline carbonate component;

the disintegrant component comprises croscarmellose sodium;

the optional second filler/diluent component comprises one or more of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate, or magnesium aluminometasilicate; and

the lubricant component comprises one or more of metallic stearate, fatty acid ester, fatty acid, fatty alcohol, glyceryl behenate, mineral oil, paraffin, hydrogenated vegetable oil, leucine, polyethylene glycol, metallic lauryl sulfate, or sodium chloride.

24. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 8 wherein:

the filler/diluent component comprises mannitol;

the surface modifying agent component comprises Poloxamer 188;

the disintegrant component comprises croscarmellose sodium;

the optional second filler/diluent component comprises microcrystalline cellulose;

and

the lubricant component comprises magnesium stearate.

25. The pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 8 wherein:

the filler/diluent component comprises mannitol;

00077

the surface modifying agent component comprises Poloxamer 188;
the disintegrant component comprises crosscarmellose sodium;
the optional second filler/diluent component comprises microcrystalline cellulose;
and
the lubricant component comprises magnesium stearate.

26. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 1.0% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 70% to about 90% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 0.01% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 10% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

27. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 1.4% to about 3.6% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 75% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.2% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 0.1% to about 0.6% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

28. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 2% to about 3% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 78% to about 83% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.6% to about 0.9% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 0.2% to about 0.5% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.3% to about 0.7% by weight of the pharmaceutical formulation.

29. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 65% to about 85% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.1% to about 3% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 1% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 10% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

30. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 70% to about 80% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

31. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 3% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 73% to about 77% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 0.8% to about 1.3% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 3% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.3% to about 0.7% by weight of the pharmaceutical formulation.

32. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 20% to about 40% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 45% to about 60% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 4% to about 14% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 1% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

33. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 27% to about 38% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 50% to about 56% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 6% to about 12% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

34. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 32% to about 35% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 52% to about 55% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 8% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 3% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.3% to about 0.7% by weight of the pharmaceutical formulation.

35. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 10% to about 24% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 50% to about 70% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 1% to about 10% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 1% to about 8% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 10% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical formulation.

36. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

00002

the active pharmacological agent comprises from about 13% to about 20% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 55% to about 65% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 2% to about 6% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.1% to about 1% by weight of the pharmaceutical formulation.

37. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1 to 8 and 22-25 wherein:

the active pharmacological agent comprises from about 15% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation;

the filler/diluent component comprises from about 57% to about 62% by weight of the pharmaceutical formulation;

the surface modifying agent component comprises from about 4% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation;

the disintegrant component comprises from about 3% to about 5% by weight of the pharmaceutical formulation;

the optional second filler/diluent component comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical formulation; and

the lubricant component comprises from about 0.3% to about 0.7% by weight of the pharmaceutical formulation.

38. The pharmaceutical formulation of claim 1 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 125 mg of active pharmacological agent.

39. The pharmaceutical formulation of claim 1 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 3 mg of active pharmacological agent.

40. The pharmaceutical formulation of claim 1 wherein the formulation contains from about 3 mg to about 7 mg of active pharmacological agent.

41. The pharmaceutical formulation of claim 1 wherein the formulation contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.

42. The pharmaceutical formulation of claim 1 wherein the formulation contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.

43. The pharmaceutical formulation of claim 1 wherein the formulation contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

44. The pharmaceutical formulation of claim 4 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 125 mg of active pharmacological agent.

45. The pharmaceutical formulation of claim 4 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 3 mg of active pharmacological agent.

46. The pharmaceutical formulation of claim 4 wherein the formulation contains from about 3 mg to about 7 mg of active pharmacological agent.

47. The pharmaceutical formulation of claim 4 wherein the formulation contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.

48. The pharmaceutical formulation of claim 4 wherein the formulation contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.

nnn

49. The pharmaceutical formulation of claim 4 wherein the formulation contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

50. The pharmaceutical formulation of claim 26 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 3 mg of active pharmacological agent.

51. The pharmaceutical formulation of claim 27 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 3 mg of active pharmacological agent.

52. The pharmaceutical formulation of claim 28 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 3 mg of active pharmacological agent.

53. The pharmaceutical formulation of claim 29 wherein the formulation contains from about 3 mg to about 7 mg of active pharmacological agent.

54. The pharmaceutical formulation of claim 30 wherein the formulation contains from about 3 mg to about 7 mg of active pharmacological agent.

55. The pharmaceutical formulation of claim 31 wherein the formulation contains from about 3 mg to about 7 mg of active pharmacological agent.

56. The pharmaceutical formulation of claim 32 wherein the formulation contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.

57. The pharmaceutical formulation of claim 33 wherein the formulation contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.

58. The pharmaceutical formulation of claim 34 wherein the formulation contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.

59. The pharmaceutical formulation of claim 32 wherein the formulation contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.

60. The pharmaceutical formulation of claim 33 wherein the formulation contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.

61. The pharmaceutical formulation of claim 34 wherein the formulation contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.

62. The pharmaceutical formulation of claim 32 wherein the formulation contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

63. The pharmaceutical formulation of claim 33 wherein the formulation contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

64. The pharmaceutical formulation of claim 34 wherein the formulation contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

65. A process for preparing a pharmaceutical formulation of claim 1 or claim 4, the process comprising:

a) mixing the active ingredient, at least a portion of the filler/diluent, and at least a portion of the disintegrant, to form a mixture thereof; and

b) granulating the mixture with an aqueous solution comprising at least a portion of the surface modifying agent component to form a granulated mixture.

66. A process for preparing a pharmaceutical formulation of claim 1 or claim 4, the process comprising:

a) mixing the active ingredient, at least a portion of the filler/diluent, and at least a portion of the disintegrant, to form a mixture thereof; and

b) spray granulating the mixture with an aqueous solution comprising at least a portion of the surface modifying agent component to form a granulated mixture.

67. The process of claim 65 or claim 66 further comprising the step of blending the granulated mixture with one or more of additional filler/diluent, second filler/diluent/diluent, lubricant, additional disintegrant, or additional surface modifying agent.

68. The process of claim 65 wherein:

the filler/diluent component comprises one or more of mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, microcrystalline cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate, or magnesium aluminometasilicate;

the surface modifying agent component comprises one or more of Poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol, polyoxyethylene castor oil derivative, docusate sodium, quaternary ammonium amine compound, sugar esters of fatty acid, or glycerides of fatty acids;

the disintegrant component comprises one or more of crosscarmellose sodium, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, croscopovidone, starch, alginic acid, sodium alginate, clay, cellulose floc, ion exchange resin, or effervescent systems based on food acids and an alkaline carbonate component;

the disintegrant component comprises crosscarmellose sodium;

the optional second filler/diluent component comprises one or more of microcrystalline cellulose, mannitol, lactose, sucrose, powdered cellulose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal aluminosilicate, or magnesium aluminometasilicate; and

the lubricant component comprises one or more of metallic stearate, fatty acid ester, fatty acid, fatty alcohol, glyceryl behenate, mineral oil, paraffin, hydrogenated vegetable oil, leucine, polyethylene glycol, metallic lauryl sulfate, or sodium chloride.

69. The process of claim 65 wherein:

the filler/diluent component comprises mannitol;

the surface modifying agent component comprises Poloxamer 188;

the disintegrant component comprises crosscarmellose sodium;

the optional second filler/diluent component comprises microcrystalline cellulose;
and
the lubricant component comprises magnesium stearate.

70 The process of claim 69 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 125 mg of active pharmacological agent.

71. The process of claim 69 wherein the formulation contains from about 1 mg to about 3 mg of active pharmacological agent.

72. The process of claim 69 wherein the formulation contains from about 3 mg to about 7 mg of active pharmacological agent.

73. The process of claim 69 wherein the formulation contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.

74. The process of claim 69 wherein the formulation contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.

75. The process of claim 69 wherein the formulation contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

76. A product of the process of any of claims 65-75.

77. A capsule or tablet made from a pharmaceutical formulation as claimed in any one of claims 1 to 64 and 76.

FORMULACIONES DE BENZOXAZOLES SUSTITUIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con formulaciones de
dosificación sólida que incluyen ligandos selectivos de ER β que contienen
benzoxazol (o benzotiazol o benzoimidazol) y procedimientos para fabricación
de dichas formulaciones, más en particular a formulaciones novedosas y
procedimientos para fabricar formulaciones que contiene el ligando selectivo
10 de ER β -, ERB-041.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 Esta invención se relaciona con formulaciones para
15 benzoxazoles sustituidos (y benzotiazoles y benzodiazoles que son útiles
como agentes estrogénicos,

 Los efectos pleiotrópicos de estrógenos en tejidos de mamífero
están bien documentados y ahora se observa que los estrógenos afectan
muchos sistemas de órganos [Mendelsohn y Karas, *New England Journal of*
20 *Medicine* 340: 1801-1811 (1999), Epperson, et al., *Psychosomatic Medicine*
61: 676-697 (1999) Crandall, *Journal of Women's Health & Gender Based*
Medicine 8: 1155-1166 (1999), Monk y Brodaty, *Dementia & Geriatric*
Cognitive Disorders 11: 1-10 (2000), Hum and Macrae, *Journal of Cerebral*

Blood flow & Metabolism 20: 631-652 (2000), Calvin, *Maturitas* 34: 195-210 (200), Finking, et al., *Zeitschrift fur Kardiologie* 89: 442-453 (2000), Brincat, *Maturitas* 35: 107-117 (2000), Al-Azzawi, *Postgraduate Medical Journal* 77: 292-304 (2001)]. Los estrógenos pueden ejercer efectos en los tejidos en

5 varias formas y el mecanismo de acción más caracterizado es su interacción con receptores de estrógeno que llevan a alteraciones en la transcripción génica. Los receptores de estrógeno son factores de transcripción activados por ligando y pertenecen a la superfamilia de receptores de hormona nuclear. Otros miembros de esta familia incluyen los receptores de progesterona,

10 andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides. Al unir el ligando estos receptores dimerizan y pueden activar la transcripción génica ya sea uniéndose directamente a secuencias específicas sobre ADN (que se conocen como elementos de respuesta) o mediante interacción con otros factores de transcripción (como AP1), los cuales a su vez unen directamente a

15 secuencias de ADN específicas [Moggs y Orphanides, *EMBO Reports* 2: 775-781 (2001), Hall, et al., *Journal of Biological Chemistry* 276: 36869-36872 (2001), McDonnell, *Principles of Molecular Regulation* 351-361 (2000)]. Una clase de proteínas "correguladoras" también puede interactuar con el receptor unido a ligando y modular adicionalmente su actividad de transcripción

20 [McKenna, et al., *Endocrine Reviews* 20: 321-344 (1999)]. También se ha mostrado que los receptores de estrógeno pueden suprimir la transcripción mediada por NF- κ B- de manera dependiente al ligando como de manera independiente [Quaedackers, et al., *Endocrinology* 142: 1156-1166 (2001),

Bhat, et al., *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 67: 233-240 (1998), Pelzer, et al., *Biochemical & Biophysical Research Communications* 286:1153-7 (2007)].

Los receptores de estrógeno también pueden activarse por fosforilación. Esta fosforilación es mediada por factores de crecimiento como EGF y ocasiona cambios en la transcripción génica en ausencia de ligando [Moggs y Orphanides, *EMBO Reports* 2: 775-781 (2001), Hall, et al., *Journal of Biological Chemistry* 276: 36869-36872 (2001)].

Un medio menos bien caracterizado mediante el cual los estrógenos pueden afectar las células es a través de un llamado receptor de membrana. La existencia de tal receptor es controversial, pero está bien documentado que los estrógenos pueden generar respuestas no genómicas muy rápidas a partir de células. La entidad molecular responsable de transducir estos efectos no se ha aislado, pero existe evidencia que sugiere que está relacionada al menos con las formas nucleares de los receptores de estrógeno [Levin, *Journal of Applied Physiology* 91: 1860-1867 (2001), Levin, *Trends in Endocrinology & Metabolism* 10:374-377 (1999)].

Dos receptores de estrógenos se han descubierto a la fecha. El primer receptor de estrógeno se clonó hace 15 años y ahora se le conoce como ER α [Green, et al; *Nature* 320: 134-9 (1986)]. La segunda forma del receptor de estrógeno encontró de forma más bien reciente y se llama ER β [Kuiperr, et al, *Proceedings of the Nacional Academy of Sciences of the United States of America* 93: 5925-5930 (1996)]. Los trabajos tempranos sobre ER β

se enfocaron en definir afinidad para una variedad de ligandos y claramente se observaron algunas diferencias con ER α . La distribución de tejido de ER β está bien mapeada en el roedor y no coincide con ER α . Los tejidos como el útero de ratón y rata expresan predominantemente ER α , mientras que el pulmón de ratón y rata expresan predominantemente ER β [Couse, et al; *Endocrinology* 138: 4316-4321 (1997), Kulper, et al; *Endocrinology* 138: 863-870 (1997)]. Incluso en el mismo órgano, la distribución de ER α y ER β puede ser dividida en compartimientos. Por ejemplo, en el ovario de ratón, ER β se expresa elevadamente en las células granulosas y ER α se restringe a las células tecales y estromales [Sar y Welsch, *Endocrinology* 140:963-971 (1999), Fitzpatrick, et al; *Endocrinology* 140: 2581-2591 (1999)]. Sin embargo, hay ejemplos en que los receptores se coexpresan y existe evidencia a partir de estudios in vitro que ER α y ER β puede formar eterodímeros [Cowley, et al; *Journal of Biological Chemistry* 272: 19858-19862 (1997)]

Un gran número de compuestos se han descrito que limitan o bloquean la actividad de 17 β -estradiol. Los compuestos que tienen básicamente los mismos efectos biológicos como 17 β -estradiol, el estrógeno endógeno más potente se les conoce como "agonistas del receptor de estrógenos". Aquellos que, cuando se dan en combinación con 17 β -estradiol, bloquean sus efectos se les conoce como "antagonistas del receptor de estrógeno". En realidad existe una uniformidad entre la actividad del agonista del receptor de estrógeno y el antagonista del receptor de estrógeno y sin duda algunos compuestos se comportan como agonistas del receptor de estrógeno en

algunos tejidos y antagonistas del receptor de estrógeno en otros. Estos compuestos con actividad mezclada se les conoce como moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMS) y son agentes terapéuticamente útiles (por ejemplo EVISTA®) [McDonnel, *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 7: S10-S15 (2000), Goldstein, et al., *Human Reproduction Update* 6:212-224 (2000)]. La razón precisa por la cual el mismo compuesto puede tener efectos específicos a una célula aún no se ha dilucidado pero las diferencias en la conformación del receptor y/o en el medio de proteínas coreguladoras se han sugerido.

10 Por algún tiempo se ha sabido que los receptores de estrógeno adoptan diferentes conformaciones cuando unen ligandos. Sin embargo, la consecuencia y sutileza de estos cambios sólo se ha revelado recientemente. Las estructuras tridimensionales de ER α y ER β se resolvieron mediante cocrystalización con varios ligandos y muestran claramente el
15 reposicionamiento de la hélice 12 en presencia de un antagonista del receptor de estrógeno que obstaculiza estéricamente la secuencias de proteína requerida para la interacción de proteína coreguladora de receptor [Pike, et al., *EMBO* 18: 4608-4618 (1999), Shiau et al: *Cell* 95: 927-937 (1998)]. Adicionalmente, la técnica de despliegue de fago se ha utilizado para
20 identificar péptidos que interactúan con receptores de estrógenos en presencia de diferentes ligandos [Paige, et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96: 3999-4004 (1999)]. Por ejemplo, se identificó un péptido que distinguió entre ER α ligado a los

agonistas completos del receptor de estrógeno 17 β -estradiol y dietilestilbestrol. Se mostró que un péptido diferente distinguía entre clomifeno unido a ER α y ER β . Estos datos indican que cada ligando coloca potencialmente al receptor en una conformación única e impredecible que probablemente tenga diferentes actividades biológicas.

La preparación del ligando selectivo de ER β de ejemplo, incluyendo 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol (ERB-041), se describe en la patente de los Estados Unidos No. 6,794,403, que se incorpora en la presente mediante referencia en su totalidad.

Como se mencionó antes, los estrógenos afectan una variedad de procesos biológicos. Adicionalmente, cuando se han descrito diferencias de género (por ejemplo frecuencias de enfermedad, respuestas a la tolerancia), es posible que la explicación involucre la diferencia en niveles de estrógeno entre hombres y mujeres.

Dada la importancia de estos compuestos como agentes farmacéuticos, puede verse que las formulaciones efectivas para suministros de los compuestos son de gran importancia. Esta invención está dirigida a estos fines importantes, así como a otros.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

En algunas modalidades, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéutica

efectiva de un agente farmacológico activo y un sistema portador o excipiente, el sistema portador o excipiente comprendiendo:

a) un componente llenador/diluyente que comprende desde alrededor de 40% a alrededor de 90% en peso de la formulación farmacéutica;

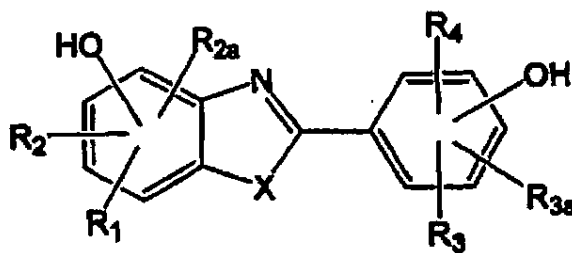
5 b) un componente de agente modificador de superficie que comprende desde alrededor de 0.4% a alrededor de 15% en peso de la formulación farmacéutica;

c) un componente desintegrante desde alrededor de 0.01% a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica;

10 d) opcionalmente, un segundo componente llenador/diluyente que comprende hasta alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica; y

(e) un componente lubricante que comprende desde alrededor de 0.01% a alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica; en

15 donde el agente farmacológico activo tiene la fórmula I:



20

en donde:

R₁ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos

de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, tioalquilo de 1-6 átomos de carbono, sulfoalquilo de 1-6 átomos de carbono, sulfonoalquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, -NO₂, -NR₅R₆, -N(R₅)COR₆, -CN, -CHFCN, -CF₂CN, alquinilo de 2-7 átomos de carbono o alquenilo de 2-7 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo son opcionalmente substituidas con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

10 R₂ y R_{2a} son cada una independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo son opcionalmente substituidas con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

20 R₃, R_{3a}, y R₄ son cada una independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo son opcionalmente substituidas con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R_5 , R_6 son cada una independientemente hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono o arilo de 6-10 átomos de carbono;

X es O, S, o N R_7 ; y

R_7 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono o arilo de 6-10 átomos de carbono $-COR_5$, $-CO_2R_5$ o $-SO_2R_5$;
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades X es O. En algunas modalidades adicionales R_1 es alquénilo de 2-3 átomos de carbono, que opcionalmente es substituido con hidroxilo, $-CN$, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, $-COR_5$,
10 $-CO_2R_5$, $-CO_2R_5$, $-NO_2$, $CONR_5R_6$, NR_5R_6 o $N(R_5)COR_6$. En algunas modalidades el ingrediente activo es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol (ERB-041) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término halógeno se refiere a cloro, bromo, fluoro, o yodo, preferiblemente fluoro. El alquilo de 1-6 átomos de carbono (usado sólo o
15 como parte de un grupo por ejemplo alcoxi) puede ser un alquilo recto o ramificado por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o n-butilo. El cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono puede saturarse o ser insaturado e incluye las porciones ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono (utilizados sólo o como parte de un
20 grupo) puede adecuadamente ser trifluorometilo. Sulfoalquilo de 1-6 átomos de carbono se refiere al grupo $-SO-R$ en donde R es un alquilo 1-6 átomos de carbono como se define arriba. Arilo de 6-10 átomos de carbono se refiere a un grupo aromático mono o policíclico por ejemplo fenilo o naftilo. El anillo

- heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N o S es un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático, por ejemplo un anillo furanilo, piranilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolilo, oxazolilo, tioxazolilo, tienilo o piperidinilo. El alquinilo de 2-7 átomos de carbono es un grupo que tiene al menos un enlace triple, por ejemplo etinilo. El alquenilo de 2-7 átomos de carbono es un grupo que tiene al menos un enlace doble, por ejemplo vinilo. Cuando las porciones alquilo o alquenilo se substituyen pueden substituirse con uno o más substituyentes como se define arriba, por ejemplo mediante 1, 2 ó 3 substituyentes que pueden ser iguales o diferentes.

- En algunas modalidades el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 1.0% alrededor 50% en peso de la formulación farmacéutica. En modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 1.0% a alrededor de 50% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 40% alrededor de 90% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 0.4% alrededor de 15% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente, cuando está presente, comprende hasta al rededor de 20% en peso de la formulación

farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.01% alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 1.5% alrededor de 40% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde
5 alrededor de 45% a alrededor de 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 0.5 alrededor de 12% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 0.15% a alrededor
10 de 8% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador /diluyente, cuando está presente comprende desde alrededor de 1% a alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica.

En incluso modalidades adicionales el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 2% a alrededor de 36% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde
15 alrededor de 50% a alrededor de 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 0.6 a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica;
20 el componente desintegrante comprende desde alrededor de 0.2% a alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/ diluyente, cuando está presente, comprende desde

alrededor de 1.0% a alrededor de de 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 1% en peso de la formulación farmacéutica.

5 En algunas modalidades, el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol almidón, xilitol o un aluminosilicato metálico, por ejemplo aluminometasilicato de magnesio (Neusilin®). En algunas modalidades adicionales, el componente llenador/diluyente comprende manitol.

10 En algunas modalidades el componente de agente modificador de superficie comprende un tensioactivo. En algunas modalidades, el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, polietilenglicol derivado de aceite de ricino de
15 polioxietileno, docusato de sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácido graso. En algunas modalidades adicionales, el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188 o lauril sulfato de sodio. En algunas modalidades adicionales, el componente de agente modificador de superficie
20 comprende poloxámero 188.

En algunas modalidades, el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa de sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de

75

sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio de iones o sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino. En algunas modalidades adicionales, el componente desintegrante comprende croscarmelosa de sodio.

- 5 En algunas modalidades, el segundo componente llenador/diluyente opcional cuando está presente, comprende uno o más de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol o un aluminosilicato de metal, por ejemplo aluminometasilicato de magnesio (Neusilin®). En algunas
- 10 modalidades adicionales, el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende celulosa microcristalina.

- En algunas modalidades, el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal
- 15 hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico o cloruro de sodio. En algunas modalidades adicionales, el estearato metálico es estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de zinc. En incluso modalidades adicionales, el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

- En algunas modalidades el componente llenador/diluyente
- 20 comprende 1 o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidol, xilitol o un aluminosilicato metálico; el componente de agente modificador de superficie comprende 1 o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de

- polioxi-etilensorbitán, polioxi-etilenglicol, derivado de aceite de ricino de polioxi-etileno, docusato de sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácido graso; el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa de sodio,
- 5 almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio de iones o sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino; el componente desintegrante comprende croscarmelosa de sodio; el segundo componente
- 10 llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende uno o más de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol o un aminosilicato metálico, por ejemplo aluminometasilicato de magnesio (Neusilin®); y el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso,
- 15 ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico o cloruro de sodio.

- En modalidades adicionales el componente llenador/ diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo,
- 20 celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, o un aluminosilicato metálico; el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxi-etilensorbitán, polietilenglicol, derivados de aceite de

resino de polioxietileno, docusato de sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácido graso; el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa de sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, 5 ácido algínico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio de iones o sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino; el componente desintegrante comprende croscarmelosa de sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende uno o más de celulosa 10 microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol o un aluminosilicato metálico; el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicol, laurel sulfato metálico, o 15 cloruro de sodio.

En algunas modalidades, el componente llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188; el componente desintegrante comprende croscarmelosa de sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional, 20 cuando está presente, comprende celulosa microcristalina; y el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

En algunas modalidades el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 1.0% a alrededor de 5% en peso de la

3
00243
78

- formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 70% a alrededor de 90% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica;
- 5 el componente desintegrante comprende desde alrededor de 0.01% a alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende desde alrededor de 10% a alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de
- 10 0.1% a alrededor de 2% en peso en peso de la formulación farmacéutica.

- En algunas modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 1.4 a alrededor de 3.6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 75% a alrededor de 85% en peso de la formulación farmacéutica;
- 15 el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 0.2% a alrededor de 1% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 0.6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende
- 20 desde alrededor de 12% a alrededor de 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 1% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 2% a alrededor de 3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 78% a alrededor de 83% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 0.6% a alrededor de 0.9% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 0.2% a alrededor de 0.5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende desde alrededor de 12% a alrededor de 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.3% a alrededor de 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 1% a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 65% a alrededor de 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 1% a alrededor de 8% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende desde alrededor de 10% a alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica;

y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 2% en peso en peso de la formulación farmacéutica.

En algunos adicionales modalidades, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 2% a alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde
5 alrededor de 70% a alrededor de 80% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 2% a alrededor
10 de 6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende desde alrededor de 12% a alrededor de 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 1% en peso en peso de la formulación farmacéutica.

En incluso modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 3% a alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde
15 alrededor de 73% a alrededor de 77% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde
20 alrededor de 0.8% a alrededor de 1.3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 3% a alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende

00305 81

desde alrededor de 12% a alrededor de 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.3% a alrededor de 0.7% en peso en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas modalidades, el agente farmacológico activo
5 comprende desde alrededor de 20% a alrededor de 40% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 45% a alrededor de 60% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 4% a alrededor de 14% en peso de la formulación farmacéutica;
10 el componente desintegrante comprende desde alrededor de 1% a alrededor de 8% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 2% en peso en peso de la formulación farmacéutica.

En modalidades adicionales, el agente farmacológico activo
15 comprende desde alrededor de 27% a alrededor de 38% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 50% a alrededor de 56% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 6% a alrededor de 12% en peso de la formulación farmacéutica;
20 el componente desintegrante comprende desde alrededor de 2% a alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 1% en peso en peso de la formulación farmacéutica.

20/77
82

- En modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 32% a alrededor de 35% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 52% a alrededor de 55% en peso de la formulación farmacéutica;
- 5 el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 8% a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 3% a alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.3% a alrededor de 0.7% en peso en peso de
- 10 la formulación farmacéutica.

- En modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 10% a alrededor de 24% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 50% a alrededor de 70% en peso de la formulación farmacéutica;
- 15 el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 1% a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de alrededor de 1% a alrededor de 8% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende de alrededor
- 20 del 10% a alrededor del 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 2% en peso de la formulación farmacéutica.

En modalidades adicionales, el agente farmacológico activo comprende desde alrededor de 13% a alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 55% a alrededor de 65% en peso de formulación farmacéutica; el
5 componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 2% a alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde alrededor de 2% a alrededor de 6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende desde
10 alrededor de 12% a alrededor de 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde alrededor de 0.1% a alrededor de 1% en peso de la formulación farmacéutica.

En incluso modalidades adicionales, el componente farmacológico activo comprende desde alrededor de 15% a alrededor de de
15 18% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende desde alrededor de 57% a alrededor de 62% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende desde alrededor de 4% a alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende desde
20 alrededor de 3% s alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende desde alrededor de 12% a alrededor de 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende desde

84

alrededor de 0.3% a alrededor de 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

En algunas de las modalidades anteriores, la formulación contiene desde alrededor de 1 mg a alrededor de 125 mg de agente farmacológico activo, desde alrededor de 1 mg a alrededor de 3 mg de agente farmacológico activo, desde alrededor e 3 mg a alrededor de 7 mg de agente farmacológico activo, desde alrededor de 20 mg a alrededor de 30 mg de agente farmacológico activo, desde alrededor de 70 a alrededor 80 mg de agente farmacológicamente activo, o desde alrededor de 90 mg a alrededor de 110 mg de agente farmacológico activo.

La presente invención también proporciona procedimientos para preparar una formulación farmacéutica de la invención como se describe aquí, que comprende:

a) mezclar el ingrediente activo, en una porción del llenador/diluyente, y el desintegrante para formar una mezcla de la misma; y

b) granular la mezcla con una solución acuosa que comprende el tensioactivo para formar una mezcla granulada. En algunas modalidades, los procedimientos además incluyen el paso de mezclar la mezcla granulada con uno o más de llenador/diluyente adicional, segundo llenador/diluyente/diluyente o lubricante.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En algunas modalidades, la presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente farmacológico activo y un sistema portador o excipiente, el sistema portador o de excipiente comprende:

a) un componente llenador/diluyente que comprende desde alrededor de 40% a alrededor de 90% en peso de la formulación farmacéutica;

b) un componente de agente modificador de superficie que comprende desde alrededor de 0.4% a alrededor de 15% en peso de la formulación farmacéutica;

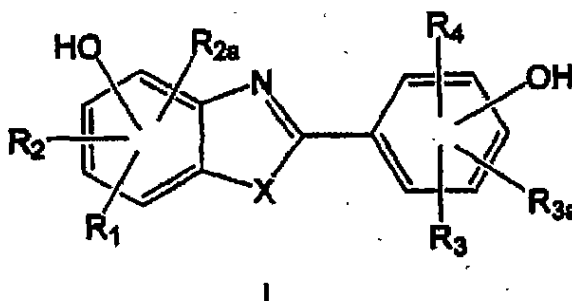
c) un componente desintegrante desde alrededor de 0.01% a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica;

d) opcionalmente, un segundo componente llenador/diluyente que comprende hasta alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica; y

e) un componente lubricante que comprende desde alrededor de 0.01% a alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica;

en donde el agente farmacéuticamente activo tiene la fórmula I:

20



en donde

R_1 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono, tioalquilo de 1-6 átomos de carbono, sulfoxoalquilo de 1-6 átomos de carbono, sulfonoalquilo de 1-6 átomos de carbono, arilo de 6-10 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 5 ó 5 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, $-\text{NO}_2$, NR_5R_6 , $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{CHFCN}$, $-\text{CF}_2\text{CN}$, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, o alquenilo de 2-7 átomos de carbono, en donde las porciones alquilo o alquenilo son opcionalmente sustituidas con hidroxilo, $-\text{CN}$, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 o $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_2 y R_{2a} son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1-6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo son opcionalmente sustituidas con hidroxilo, $-\text{CN}$, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, COR_5R_6 , NR_5R_6 o $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$;

R_3 , R_{3a} y R_4 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-7 átomos de carbono, alquinilo de 2-7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1-4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1-6 átomos de carbono o trifluoroalcoxi de 1-6

átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo son opcionalmente sustituidas con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆;

R₅ y R₆ son cada una, independientemente hidrógeno, alquilo de

- 5 1-6 átomos de carbono o arilo de 6-10 átomos de carbono;

X es O, S, o N R₇; y

R₇ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono o arilo de 6-10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ o -SO₂R₅;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En algunas modalidades, X es O. En algunas modalidades adicionales, R₁ es alquenilo de 2-3 átomos de carbono, que es opcionalmente sustituido con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆. En algunas modalidades, el ingrediente activo es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol
- 15 (ERB-041) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Deberá entenderse que los porcentajes en peso señalados para el componente llenador/diluyente, el componente de agente modificador de superficie, el componente desintegrante, el segundo componente llenador/diluyente opcional, y el componente lubricante de las formulaciones
- 20 que se describen en la presente, son los porcentajes que cada componente comprenderá de una formulación farmacéutica final, sin referencia a ninguna cobertura de superficie, como un revestimiento de tableta o cápsula. El resto

de la formulación final estará comprendida de un(os) agente(s) farmacológico(s) activo(s).

Generalmente el (los) agente(s) farmacológico(s) activo(s) estará(n) presente(es) en de aproximadamente 1.0% a aproximadamente 50% en peso de la formulación farmacéutica, de aproximadamente 1.5% a aproximadamente 40% en peso de la formulación farmacéutica, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 36% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas modalidades, el agente farmacológico activo comprende 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el componente de llenador/diluyente comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 90% en peso de la formulación farmacéutica, de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica, o de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica. En algunas modalidades el segundo componente de llenador/diluyente opcional está presente y comprende aproximadamente 1% a aproximadamente 20% de la formulación farmacéutica. En algunas modalidades, el componente de llenador/diluyente y/o el segundo componente de llenador/diluyente opcional, cuando está presente, incluye uno o más agentes que son útiles como llenador o diluyente o una combinación de dichos agentes. En cada caso se pueden seleccionar uno o más llenadores y/o uno o más diluyentes. En algunas modalidades, el componente de llenador/diluyente comprende una

combinación de manitol y celulosa microcristalina, y el segundo llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende manitol y celulosa microcristalina. Ejemplos de dichos agentes llenadores y/o diluyentes (y/o aglutinantes) farmacéuticamente aceptables incluyen compuestos que

5 contienen azúcar o carbohidrato tales como manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, y aluminosilicatos de metal tales como aluminosilicato de magnesio (Neusilin®), así como fosfatos y carbonatos de metal. Otros materiales llenadores/diluyentes adecuados se pueden encontrar en, por ejemplo,

10 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 15%

15 en peso de la formulación farmacéutica, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 12% en peso de la formulación farmacéutica o de aproximadamente 0.6% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica. El agente modificador de superficie puede ser cualquiera de los agentes humectantes farmacéuticamente aceptables que se conocen en la

20 técnica, por ejemplo, agentes tensioactivos. Ejemplos de dichos agentes modificadores de superficie incluyen poloxámeros 188, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitan, polietilenglicoles, derivados de polioxietileno aceite de ricino, docusato sodio, compuestos de amina de

amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos. En algunas modalidades, el componente agente de modificación de superficie comprende uno o más de poloxámeros 188 o lauril sulfato de sodio; de preferencia poloxámero 188.

- 5 En algunas modalidades el desintegrante comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica, de aproximadamente 0.15% a aproximadamente 8% en peso de la formulación farmacéutica o de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 6% de la formulación farmacéutica. El componente desintegrante puede incluir
- 10 uno o más de los agentes farmacéuticamente aceptables conocidos que son útiles como desintegrantes. Ejemplos de dichos agentes incluyen croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, ácido alginico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio iónico, sistemas efervescentes basados en
- 15 ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino.

- En algunas modalidades el lubricante comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5.0% de la formulación farmacéutica, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2.0% de la formulación farmacéutica, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente
- 20 1.0% de la formulación farmacéutica o de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 0.7% de la formulación farmacéutica. El lubricante se puede seleccionar de entre muchos lubricantes que son útiles en la técnica farmacéutica. Ejemplos de lubricantes adecuados incluyen estearatos

metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, y estearato de zinc, ésteres de ácido graso, ácidos grasos, alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicoles, lauril sulfatos metálicos, sílice como Aerosol[®], y cloruro de sodio.

En algunas modalidades se proporcionan procedimientos para la preparación de las formulaciones que se describen en la presente. En algunas modalidades, el procedimiento comprende:

a) mezclar el ingrediente activo, a una porción de llenador/diluyente, y el desintegrante, para formar una mezcla de los mismos; y

b) granular por aspersión la mezcla con una solución acuosa que comprende el agente tensioactivo para formar una mezcla granulada.

En algunas modalidades, los procedimientos también comprenden el paso de (c) mezclar la mezcla granulada con uno o más de un llenador/diluyente adicional, un segundo llenador/diluyente/diluyente, un lubricante, un desintegrante adicional, o un agente modificador de superficie adicional. En algunas modalidades el componente de llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina; y el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

En algunas modalidades preferidas adicionales, la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg, o de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg, o de aproximadamente 20 mg
5 aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg, o de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg, de un agente farmacológico activo.

Las formulaciones orales que contienen las presentes dispersiones sólidas pueden comprender cualquier forma oral que se utiliza
10 convencionalmente, incluyendo tabletas, cápsulas, formas bucales, pastillas, grajeas y líquidos orales, suspensiones, y similares. Las cápsulas o tabletas que contienen la presente dispersión sólida también se pueden combinar con mezclas de otros compuestos activos llenadores y/o diluyentes inertes como almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz,
15 papa o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo como celulosas cristalina y microcristalina, harinas, gelatinas, gomas, etc. En algunas modalidades, las formulaciones son dispersiones sólidas que están contenidas en cápsulas, de preferencia son dispersiones granuladas por aspersión en cápsulas.

20 Las formulaciones de tableta se pueden hacer mediante métodos convencionales de compresión, granulación en húmedo, o granulación en seco, y utilizan llenadores/diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes de suspensión o de

estabilización, incluyendo, pero no limitados a estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma de acacia, goma de xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar en polvo. Las formulaciones orales que se utilizan en la presente pueden utilizar formulaciones retardadoras estándar o de liberación con el tiempo, o cápsulas de liberación gradual. Las formulaciones de supositorio se pueden hacer con los materiales tradicionales, incluyendo mantequilla de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión de los supositorios, y glicerina. También se pueden utilizar bases de supositorios solubles en agua como polietilenglicoles de distintos pesos moleculares.

En la técnica se conocen los revestimientos de películas útiles con las presentes formulaciones, y generalmente consisten en un polímero (normalmente un polímero de tipo celulósico), un colorante y un plastificante. Se pueden incluir en las formulaciones de revestimiento de película ingredientes adicionales como agentes humectantes, azúcares, saborizantes, aceites y lubricantes, para impartir ciertas características al revestimiento de película. Las composiciones y formulaciones de la presente también se pueden combinar y procesar como un sólido, después se colocan en una forma de cápsula como una cápsula de gelatina.

El llenador/diluyente puede comprender cualquier sustancia conocida en la técnica que sea útil para las preparaciones de formulaciones orales sólidas. Los llenadores/diluyentes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar a partir de cualquier llenador y/o diluyente, por ejemplo, 5 lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa, manitol, fosfato de calcio, carbonato de calcio, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, un aluminosilicato de metal como aluminometasilicato de magnesio (Neusilin®), los que se describieron antes, y similares.

Las presentes formulaciones también pueden incluir agentes 10 desintegrantes. Estos desintegrantes se pueden seleccionar de los que ya se conocen en la técnica, incluyendo almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio y similares. Otros desintegrantes útiles incluyen croscarmelosa sodio, crospovidona, almidón, ácido algínico, aglinato de sodio, arcilla (por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio o goma de xantano), celulosa en grumos, 15 resina intercambio de iones, o sistemas efervescentes tales como los que utilizan ácidos alimenticios (como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido eritorbico, ácido glutámico, y ácido succínico) y un componente de carbonato alcalino (como bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, 20 carbonato de magnesio, carbonato de potasio, carbonato de amonio, etc.). El (los) desintegrante(es) útil(es) en la presente pueden comprender de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de la formulación en peso,

de aproximadamente 0.15% a aproximadamente 8%, o de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 6%.

Como podrá apreciarse, algunos de los componentes de las formulaciones de la invención pueden poseer múltiples funciones. Por ejemplo, un componente dado puede actuar tanto como diluyente/llenador como un desintegrante. En algunos casos, la función de un componente dado puede ser considerada como singular, aún cuando sus propiedades puedan permitir una funcionalidad múltiple.

Las formulaciones farmacéuticas y los sistemas excipientes de la presente también pueden contener un antioxidante o una mezcla de antioxidante, como ácido ascórbico. Otros antioxidantes que se pueden utilizar incluyen ascorbato de sodio y palmitato de ascorbilo, opcionalmente junto con una cantidad de ácido ascórbico. Una escala ejemplar para el (los) antioxidante(es) es de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 15% en peso, y aproximadamente 0.5% a aproximadamente 15% en peso, o de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso. En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas no contienen sustancialmente ningún antioxidante.

En la técnica se conocen numerosos excipientes variados adicionales, formas de dosificación, agentes de dispersión y similares, para usarlos en conexión con las dispersiones sólidas de la invención, y se describen en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed.,

Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Los materiales, métodos y ejemplos que se presentan en la presente pretenden ser ilustrativos, y no pretenden limitar el alcance de la
5 invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de formulaciones
10 de dosificación sólidas de la presente invención. La preparación de las
coordinaciones de dosificación sólidas, en algunas modalidades, comprenden
la separación inicial de una granulación que comprende el agente
farmacológico activo. Esto conlleva combinar primero el agente farmacológico
activo con una porción de un llenador/diluyente y una porción de un
15 deslizante/desintegrante para formar una mezcla y después agregar esta
mezcla a una solución acuosa que incluye una porción de un agente
modificador de superficie para formar una mezcla final que se seca, se cieme
y se mezcla para formar gránulos que contienen el agente farmacológico
activo. La granulación se puede utilizar para preparar formas de dosificación
20 sólidas, por ejemplo cápsulas, de la presente invención.

En algunas modalidades, la preparación de las formas de
dosificación sólidas también pueden incluir mezclar los gránulos que contiene
del agente activo con uno o más componentes adicionales, como un

llenador/diluyente adicional, un segundo llenador/diluyente/diluyente, un lubricante, un desintegrando adicional, o un agente modificador de superficie adicional. La mezcla resultante se puede rellenar dentro de cápsulas al peso de llenado deseado.

- 5 En algunas de estas modalidades, la porción de llenador/diluyente de la granulación que contiene el agente activo comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100% de aproximadamente 5 a aproximadamente 95%, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90%, de aproximadamente 15 a aproximadamente 85%, de aproximadamente 20 a
- 10 aproximadamente 80%, de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60%, de aproximadamente 45 a aproximadamente 55%, de aproximadamente 50% del total de llenador/diluyente en la composición final de la cápsula, es decir, sin
- 15 incluir ningún primer llenador/diluyente adicional o ningún "segundo llenador/diluyente/diluyente" opcional, como se utiliza el término en la presente. En algunas modalidades, la porción del llenador/diluyente de la granulación que contiene el agente activo, comprende de aproximadamente 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%,
- 20 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, o 80% del total de llenador/diluyente en la composición de cápsula final. En algunas de esta modalidades, el llenador/diluyente adicional comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100%, de aproximadamente 5 a aproximadamente 95%, de

aproximadamente 10 a aproximadamente 90%, de aproximadamente 15 a aproximadamente 85%, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80%, de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60%, de aproximadamente 45 a aproximadamente 55%, aproximadamente 50% del total de llenador/diluyente en la composición final de cápsula. En algunas modalidades, el llenador/diluyente adicional comprende de aproximadamente 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, o 40% del total de llenador/diluyente en la composición final de cápsula. Por ejemplo, en una modalidad no limitante, como se ilustra en el ejemplo 6, la porción de llenador/diluyente (manitol) del gránulo preparado en el ejemplo 1 comprende aproximadamente 66% del llenador/diluyente en la composición final de cápsula, mientras que el manitol añadido más tarde en el procedimiento comprende aproximadamente el 34% del llenador/diluyente en la composición final de la cápsula. Como se afirma alternativamente, en este ejemplo, una porción de aproximadamente dos tercios del llenador/diluyente que se utiliza para hacer las cápsulas, se utiliza para preparar los gránulos que contienen el agente activo al cual se le añade el tercio restante del llenador/diluyente durante la preparación de la formulación final.

En algunas de estas modalidades la porción de agente modificador de superficie de la granulación que contiene el agente activo

comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80%, de aproximadamente 25 a aproximadamente 75, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60%, de aproximadamente 45 a aproximadamente 55%, de aproximadamente 50 de total de la gente modificador de superficie en la composición final de la cápsula, es decir, sin incluir ningún agente modificador de superficie adicional. En algunas modalidades, la porción del agente modificador de superficie de la granulación que contiene el agente activo comprende de aproximadamente 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, o 80% del total del agente modificador de superficie en la composición final de cápsula. En algunas de estas modalidades, el agente modificador de superficie adicional comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de aproximadamente 10% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 15 a aproximadamente 85%, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80%, de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60%, de aproximadamente 45 a aproximadamente 55%, aproximadamente 50% de el total de agente

modificador de superficie en la composición final de la cápsula. En algunas modalidades, el agente modificador de superficie adicional comprende de aproximadamente 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, o 40% del total de agente modificador de superficie en la composición final de la cápsula.

En algunas de estas modalidades, la porción de desintegrante de la granulación que contiene el agente activo comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100%, de aproximadamente 5 a aproximadamente 95%, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90%, de aproximadamente 15 a aproximadamente 85%, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80%, de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60%, de aproximadamente 45 a aproximadamente 55%, aproximadamente 50% del total de desintegrante en la composición de cápsula final, es decir, sin incluir ningún desintegrante adicional. En algunas modalidades, la porción de desintegrante de la granulación que contiene el agente activo comprende de aproximadamente 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, o 50% del desintegrante total en la composición de cápsula final. En algunas de estas modalidades, el desintegrante adicional comprende de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100%, de aproximadamente 5 a aproximadamente 95%, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90%, de aproximadamente 15 a

aproximadamente 85%, de aproximadamente 20 a aproximadamente 82%, de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, de aproximadamente 35 a aproximadamente 65%, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60%, de aproximadamente 45 a aproximadamente 55%, aproximadamente 50% del total de desintegrante en la composición de la cápsula final. En algunas modalidades, el desintegrante adicional comprende aproximadamente 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69% o 70% del desintegrante total en la composición de la cápsula final.

10

EJEMPLO 1

Procedimiento para la preparación del gránulo de ERB-041

Tamaño de lote= 2.0-2.5kg.

15

1.- Pesar individualmente el manitol (Pearlitol ® 200SD) USP, Croscarmelosa Sodio EP/NF, Poloxámero 188 NF, y el ERB-041 (Micronizados).

20

2.- Pesar agua purificada en un baso de precipitado de acero inoxidable con un tamaño adecuado para hacer una solución al 30.5% p/p de poloxámero 188 NF.

3.- Agregar el agua a un granulador de alto esfuerzo cortante adecuado y después añadir el poloxámero 188NF. Iniciar el propulsor del granulador a una velocidad baja (trozar) y se sigue mezclando durante un

102

mínimo de 45 minutos o hasta que el poloxámero quede completamente disuelto.

4.- Combinar y cernir el ERB-041 (micronizado), El manitol /Pearlitol ® 200SD) y las croscarmelosa sodio EP/NF a través de una criba de 500 micras y transferir a un granulador de alto esfuerzo cortante que contiene la solución de poloxámero del paso 3.

5.- Iniciar el granulador de alto esfuerzo cortante utilizando el propulsor ajustado a una velocidad apropiada y el cortador ajustado a una velocidad apropiada. El mezclador se puede detener y el tazón se puede desmontar según se requiera.

6.- Seguir procesando hasta que se produzca un gránulo adecuado añadiendo agua adicional utilizando una jeringa apropiada, según sea necesario.

7.- Pasar el gránulo a través de una criba apropiada para desaglomerar cualquier grumo grande y dispersarlo en forma pareja sobre un número apropiado de bandejas de secado; esparcir el tamaño más grande en una bandeja separada.

8. Secar los gránulos producidos en un horno con un punto establecido de 50°C durante un mínimo de 20 horas.

9. Combinar los gránulos y cernirlos a través de una criba de 800 micras.

10. Moler los gránulos que tienen una fracción de tamaño de más de 800 micras con una criba apropiada, y cernir el material molido a

103
120

través de una criba de 800 micras, hasta que quede retenida una porción lo suficientemente pequeña.

11. Recombinar los materiales molidos de los pasos 9 y 10, y mezclarlos en un mezclador adecuado durante 5 minutos para producir el gránulo final.

La composición del gránulo se muestra en el siguiente cuadro.

Ingrediente	% P/P
ERB-041 Micronised ^a	33.501
Mannitol USP (Pearlitol® 200SD)	53.434
Poloxámero 188 NF	9.045
Croscarmelosa Sodio EP/NF	4.020
Agua purificada USP ^b	qs
TOTAL	100.00

^a Potencia de ERB-041 ajustada contra Mannitol (Pearlitol® 200SD)

^b Utilizado en el procedimiento pero no aparece en el producto final

EJEMPLO 2

Procedimiento para la preparación de cápsula que contienen 100 mg de

ERB-041

1. El gránulo del ejemplo 1 se bate con estearato de magnesio y se mezcla.

2. Cápsulas de #0 HPMC se llenan con la mezcla hasta un peso de llenado objetivo de 300.00 mg.

La composición de la cápsula se muestra en el siguiente cuadro.

5	Ingrediente	Entrada		
		Unidad de dosis		
		% P/P	Entrada	Unidad
	ERB-041	33.333	100.0	mg
	Mannitol USP (Pearlitok® 200SD)	53.167	159.5 ^a	mg
	Poloxámero 188 NF	9.000	27.0	mg
	Croscarmelosa Sodio EP/NF	4.000	12.0	mg
10	Estearato de magnesio NF/EP	0.500	1.5	mg
	(Extracto de Vegetal)			
	Agua Purificada USP	Qs	qs ^b	
	Cápsula #0 HPMC Opaca	Qs	1	cápsula
	Café, 4P Quali-V (Shionogi Qualicaps, Inc. (Whitsett, NC))			
15	Total	100	300.0	mg

^a Potencia de ERB-041 ajustada contra Mannitol (Pearlitok® 200SD)

^b utilizado en el procedimiento, pero no aparece en el producto final

EJEMPLO 3**Procedimiento para la preparación de cápsulas que contienen 75 MG de
ERB-041**

- 5 Las cápsulas se preparan de una manera idéntica a la que se describe en el ejemplo 2, excepto que las cápsulas de #0 HPMC se llenan con la mezcla hasta un peso de llenado objetivo de 225.00 mg

EJEMPLO 4

10 **Procedimiento para la preparación de cápsulas que contienen 25 MG de
ERB-041**

- 15 1. Se muele el gránulo del ejemplo 1 utilizando un molino apropiado ajustado con una criba apropiada y se cieme a través de una criba de 800 micras.
2. Se cieme la celulosa microcristalina NF (Avicel® PH200) a través de una criba de 500 micras.
3. Se bate el material cernido de los pasos 1 y 2.
- 20 4. Se cieme el Manitol (Pearlitol® 200SD) y Croscarmelosa Sodio EP/NF adicionales a través de una criba de 500 micras y se bate con el material del paso 3.
5. Se bate el material del paso cuatro con estearato de magnesio EP/NF y se mezcla.

6. Se llenan las cápsulas #0 HPMC con la mezcla del paso 5 hasta un peso de llenado objetivo de 150 mg.

La composición de las cápsulas se muestra en el siguiente cuadro.

5	Ingrediente	% P/P	Entrada/ Unidad de Dosis	
			Entrada	Unidad
	ERB-041	16.6667	25.00	mg
	Mannitol USP (Pearlitol 200SD) (Roquette America, Inc. (Keokuk, IA))	59.3333	89.00 ^a	mg
10	Poloxámero 188 NF	4.5000	6.75	mg
	Croscarmelosa Sodio EP/NF	4.0000	6.00	mg
	Celulosa Microcristalina NF (Avicel PH200)	15.0000	22.50	mg
	Estearato de magnesio (Extracto Vegetal NF/EP)	0.5000	0.75	mg
	Agua purificada USP	qs	qs ^b	
15	Cápsula #0 HPMC café opaco, 4P Quali-V (Shionogi)	qs	1	cápsula
	Total	100	150.00	mg

^a Potencia de ERB-041 ajustada contra Mannitol (Pearlitol® 200SD)

^b utilizado en el procedimiento, pero no aparece en el producto final

EJEMPLO 5**Procedimiento para la preparación de cápsulas que contienen 5 mg de****ERB-041**

- 5 1. Se muele el gránulo del ejemplo 1 utilizando un molino apropiado ajustado con una criba apropiada y se cieme a través de una criba de 800 micras.
2. Se cieme las celulosa microcristalina NF (Avicel® PH200) a través de una criba de 500 micras.
- 10 3. Se bate el material cernido de los pasos 1 y 2.
4. Se cieme el Manitol (Pearlitol® 200SD) y Croscarmellosa Sodio EP/NF adicionales a través de una criba de 500 micras y se bate con el material del paso 3.
5. Se mezcla el material del paso 4 con estearato de magnesio
- 15 EP/NF y se mezcla.
6. Se llenan las cápsulas #0 HPMC con la mezcla del paso 6 hasta un peso de llenado objetivo de 124 mg.
- La composición de las cápsulas se muestra en el siguiente cuadro.

	Ingrediente	% p/p	Entrada/ Unidad de dosis	
			Entrada	unidad
	ERG-041	4.0323	5.00	mg
	Mannitol USP (Pearlitol® 200 SD)	75.379	93.47 ^a	mg
5	(Roquette)			
	Poloxámero 188 N	1.0887	1.35	mg
	Croscarmellosa Sodio EP/NF	4.000	4.96	mg
	Celulosa microcristalina NF (Avicel® PH200)	15.0000	18.60	mg
	Estearato de magnesio (extracto vegetal) NF/EP	0.5000	0.62	mg
10	Água purificada USP	qs		qs ^b
	Cápsula #0 HPMC café opaco, 4P Quali-V (Shionogi)	qs	1	cápsula
	TOTAL	100	124.00	mg

^a Potencia de ERB-041 ajustada contra Mannitol (Pearlitol 200SD)

^b Utilizado en el procedimiento, pero no aparece en el producto final

EJEMPLO 6**Procedimiento para la preparación de cápsulas que contienen 2 mg de****ERB-041**

- 5 1. Se muele en gránulo del ejemplo 1 utilizando un molino apropiado ajustado con una criba apropiada y se cieme a través de una criba de 800 micras.
2. Se cieme la celulosa microcristalina NF(Avicel® PH200) a través de una criba de 500 micras.
- 10 3. Se bate el material cernido de los pasos 1 y 2.
4. Se cieme el Manitol (Pearlitol® 200SD) y Croscarmellosa Sodio EP/NF adicionales a través de una criba de 500 micras y se bate con el material del ejemplo 3.
5. Se bate el material del paso 4 con estearato de magnesio
- 15 EP/NF y se mezcla.
6. Se llenan las cápsulas #0 HPMC con la mezcla del paso 5 hasta un peso de llenado objetivo de 75 mg.

La composición de las cápsulas se muestra en el siguiente cuadro.

	Ingrediente	% p/p	Entrada/ Unidad de dosis	
			Entrada	unidad
	ERG-041	2.667	2.000	mg
	Mannitol USP (Pearlitol® 200 SD)	80.793	60.595 ^a	mg
	(Roquette)			
5	Poloxámero 188 N	0.720	0.540	mg
	Croscarmellosa Sodio EP/NF	0.320	0.240	mg
	Celulosa microcristalina NF (Avicel® PH200)	15.000	11.250	mg
	Estearato de magnesio (extracto vegetal) NF/EP	0.500	0.375	mg
	Agua purificada USP	qs	qs ^b	
10	Cápsula #0 HPMC café opaco, 4P Quall-V (Shionogi)	qs	1	cápsula
	Total	100	75.00	mg

^a Potencia de ERB-041 ajustada contra Mannitol (Pearlitol 200SD)

^b No presente en el producto final.

EJEMPLO 7

Procedimiento para la preparación de cápsulas que contienen ERB-041

15

Se puede preparar una mezcla de granulación final que contiene ERB-041 como se describe en, por ejemplo, el ejemplo 5 y el ejemplo 6, excepto que el desintegrante adicional y/o el agente modificador de superficie adicional se agrega (n), por ejemplo, en el paso 4. El desintegrante adicional y/o el agente modificador de superficie adicional se pueden añadir junto con el llenador/diluyente adicional, el segundo llenador/diluyente/diluyente y/o lubricante, o no.

20

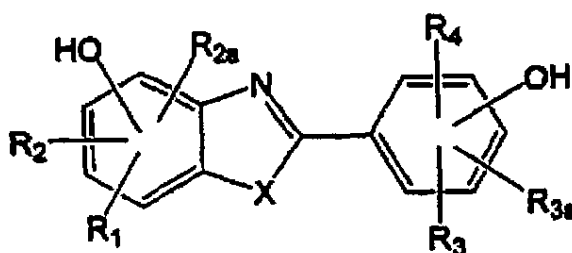
Se pretende que cada una de las patentes, solicitudes y publicaciones impresas, incluyendo libros, que se mencionan en este documento de patente, se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

- 5 Los expertos en la técnica podrán apreciar que se pueden hacer numerosos cambios y modificaciones a las modalidades de la invención sin apartarse del espíritu de la invención. se pretende que todas estas variaciones caigan dentro del alcance de la invención.

- 10 Esta invención reclama el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de patente de E.U.A. con número de serie 60/632,375 presentada el 2 de Diciembre de 2004, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente farmacológico activo y un vehículo o sistema excipiente, el vehículo o sistema excipiente comprende: a) un componente llenador/diluyente que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 90% en peso de la formulación farmacéutica; b) un
- 10 componente de agente modificador de superficie que comprende de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 15% en peso de la formulación farmacéutica; c) un componente desintegrante de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; d) opcionalmente, un segundo componente llenador/diluyente que comprende
- 15 hasta aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y e) un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; en donde el agente farmacológico activo tiene la formula I:



I

en donde R_1 es hidrógeno, hidróxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfoxoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, $-\text{NO}_2$, NR_5R_6 , $-\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$, $-\text{CN}$, $-\text{CHFCN}$, $-\text{CF}_2\text{CN}$, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo se sustituyen opcionalmente con hidróxilo, $-\text{CN}$, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 o $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$; R_2 y R_{2a} son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidróxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo se substituyen opcionalmente con hidróxilo, $-\text{CN}$, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, $-\text{COR}_5$, $-\text{CO}_2\text{R}_5$, $-\text{NO}_2$, CONR_5R_6 , NR_5R_6 o $\text{N}(\text{R}_5)\text{COR}_6$; R_3 , R_{3a} , y R_4 son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo se substituyen

opcionalmente con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆; R₅, R₆ son cada uno, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; X es O, S, o N R₇; y R₇ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ o -SO₂R₅; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque X es O.

3.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada además porque R₁ es alqueno de 2 a 3 átomos de carbono que se substituye opcionalmente con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆.

4.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque el ingrediente activo es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.05 aproximadamente 50% en peso de la formulación farmacéutica.

6.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque: el agente

farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 50% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 90% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente

5 modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 15% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo

10 componente llenador/diluyente, cuando está presente, comprende hasta aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica.

7.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque: el agente

15 farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.5% a aproximadamente 40% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de

20 aproximadamente 0.5 a aproximadamente 12% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.15% a aproximadamente 8% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente, cuando está presente, comprende de

aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

8.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 36% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.6% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1.0% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

9.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón xilitol, aluminosilicato de metal o aluminosilicato de magnesio.

10.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada además porque el componente llenador/diluyente comprende manitol.

5 11.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada además porque el componente de agente modificador de superficie comprende un agente tensioactivo.

10 12.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, polietilenglicol, derivado de aceite de resino de polioxietileno, docusato sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso, o glicéridos de ácido graso.

15 13.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámeros 188 o lauril sulfato de sodio.

14.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188.

20 15.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada además porque el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, glicolato de sodio almidón, crospovidona, almidón, ácido

algínico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio iónico, sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino.

16.- La formulación farmacéutica de conformidad con la
5 reivindicación 15, caracterizada además porque el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio.

17.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada además porque el segundo
componente llenador/diluyente adicional comprende uno o más de celulosa
10 microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina,
sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de
magnesio.

18.- La formulación farmacéutica de conformidad con la
reivindicación 17, caracterizada además porque el segundo componente
15 llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina.

19.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera
de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque el componente
lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso,
ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina,
20 aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico, o
cloruro de sodio.

20.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada además porque el estearato metálico es estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de zinc.

21.- La formulación farmacéutica de conformidad con la
5 reivindicación 20, caracterizada además porque el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

22.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa,
10 celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, polietilenglicol, derivado de aceite de resino de polioxietileno,
15 docusato sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácidos grasos; el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio
20 iónico, o sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional, comprende uno o más de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa,

celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; y el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, ésteres de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico, o cloruro de sodio.

23.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, polietilenglicol, derivado de aceite de resino de polioxietileno, docusato sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácidos grasos; el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio iónico, sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional, comprende uno o más de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa,

celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; y el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico, o cloruro de sodio.

24.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámeros 188; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina; y el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

25.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina; y el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

26.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.0% a

aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.1% a

5 aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de la formulación farmacéutica; y el componente

10 lubricante comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

27.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.4% a

15 aproximadamente 3.6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 75% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 1% de la formulación

20 farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación

farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

28.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el
5 agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 78% a aproximadamente 83% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente
10 modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.6% a aproximadamente 0.9% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo
componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el
15 componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.3% a aproximadamente 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

29.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el
agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1% a
20 aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 65% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica; el
componente de agente modificador de superficie comprende de

aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de

5 aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

30.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el

10 agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.1% a

15 aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el

20 componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

31.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el

agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 73% a aproximadamente 77% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente
5 modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.8% a aproximadamente 1.3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12%
10 a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.3% a aproximadamente 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

32.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el
15 agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de
20 aproximadamente 4% a aproximadamente 14% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la formulación farmacéutica; y el

componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

33.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el
5 agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 27% a aproximadamente 38% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 56% en peso de la formulación farmacéutica; el
10 componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 6% a aproximadamente 12% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

15 34.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 32% a aproximadamente 35% en peso de la formulación farmacéutica; el
20 componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 52% a aproximadamente 55% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente

3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.3% a aproximadamente 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

35.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 24% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

36.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 13% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% en peso de la formulación farmacéutica; el

componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el
5 segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

37.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera
10 de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 57% a aproximadamente 62% en peso de la formulación farmacéutica; el
15 componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 4% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de
20 aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.3% a aproximadamente 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

38.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg del agente farmacológico activo.

5 39.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

10 40.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

15 41.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

20 42.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

43.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de

130130
0015

aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

44.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de
5 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg del agente farmacológico activo.

45.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de
aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico
10 activo.

46.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de
aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico
activo.

47.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de
aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico
15 activo.

48.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de
20 aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

49.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

5 50.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

10 51.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

15 52.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

20 53.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

 54.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada además porque la formulación contiene de

aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

55.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque la formulación contiene de
5 aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

56.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque la formulación contiene de
10 aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

57.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque la formulación contiene de
aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

58.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada además porque la formulación contiene de
15 aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

59.- La formulación farmacéutica de conformidad con la
20 reivindicación 32, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

60.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

5 61.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

10 62.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

15 63.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

20 64.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

65.- Un procedimiento para preparar la formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, el procedimiento comprende: a) mezclar el ingrediente activo, por lo menos una porción del llenador/diluyente,

y por lo menos una porción del desintegrante para formar una mezcla de los mismos; y b) granular la mezcla con una solución acuosa que comprende por lo menos una porción del componente de agente modificador de superficie para formar una mezcla granulada.

- 5 66.- Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, el procedimiento comprende: a) mezclar el ingrediente activo, por lo menos una porción del llenador/diluyente, por lo menos una porción del desintegrante, para formar una mezcla de los mismos; y b) granular por aspersión la mezcla con una
10 solución acuosa que comprende por lo menos una porción del componente de agente modificador de superficie para formar una mezcla granulada.

- 67.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 65 o la reivindicación 66, caracterizado además porque también comprende el paso de mezclar la mezcla granulada con uno o más de un llenador/diluyente
15 adicional, un segundo llenador/diluyente/diluyente, lubricante, desintegrante adicional, o un agente modificador de superficie adicional.

- 68.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado además porque: el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa
20 microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxetilen sorbitan, polietilenglicol, derivado de

aceite de ricino de polioxietileno, docusato sodio, un compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácidos grasos; el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, 5 almidón, ácido algínico, aglinato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio iónico, o sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino; el componente desintegrante comprende croscarmelosa de sodio; el segundo componente de llenador/diluyente opcional comprende uno o más celulosa microcristalina, 10 manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; y el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato 15 metálico o cloruro de sodio.

69.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado además porque: el componente llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188; el componente desintegrante comprende croscarmelosa 20 sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina; y el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

70.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg del agente farmacológico activo.

5 71.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

72.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

10 73.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

15 74.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

75.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

20 76.- Un producto del procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 75.

77.- Una cápsula o tableta hecha a partir de una formulación farmacéutica como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 y 76.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones sólidas de dosificación que incluyen ligandos selectivos de ER β que contienen benzoxazol, y a procedimientos para la fabricación de dichas formulaciones, más particularmente a formulaciones y procedimientos novedosos para la fabricación de formulaciones que contienen el ligando selectivo de ER β , ERB-041.

10

15

20 P07/893F

PMO*GG/igp*mmf*kra*gcg*aom*.

138

00163

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2005/043407

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

STRAHER, Michael, P.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103-3508
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 22 March 2006 (22.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference AM101641	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/043407	International filing date (day/month/year) 30 November 2005 (30.11.2005)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 02 December 2004 (02.12.2004)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
02 December 2004 (02.12.2004)	60/632,375	US	20 February 2006 (20.02.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Carlos Roy - Gijsbertus Beijer Facsimile No. +41 22 740 14 35 Telephone No. +41 22 338 95 61
---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

CSHTDB2P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Social interaction No

FILED/US2005/043407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV.	A61K9/20	A61K9/50	A61K9/28	A61K9/48	A61K31/4164
	A61K31/4184	A61K31/423			

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

B. FIELDS SEARCHED

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

EPO-Internal, WPI Data, PAO, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/199562 A1 (MALAMAS MICHAEL S ET AL) 23 October 2003 (2003-10-23) the whole document	1-77
A	WO 03/050095 A (WYETH) 19 June 2003 (2003-06-19) the whole document	1-77
A	US 2004/102435 A1 (BARLAAM BERNARD ET AL) 27 May 2004 (2004-05-27) the whole document	1-77
A	US 6 331 562 B1 (BHAGWAT SHRIPAD S ET AL) 18 December 2001 (2001-12-18) the whole document	1-77

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See related family group.

* Specialized call responses of cited documents:

- *A* documents reflecting the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 B earlier documents (not published or under the International Filing Date)
 C documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other specific reason (as specified)
 D documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 E documents 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 relied to establish the principle or theory underlying the invention.
- “C” document of prior art relevance, the claimed invention cannot be considered novel or claimed to be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.
- “Y” document of prior art 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.
- “A” document, member of the same parent family.

Date of the actual completion of the international search

14 AUGUST 2006

Date of mailing of the international search report

28/08/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5615 Patentstein 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 360-2040, Tx. 31 601 600 nl,
Fax: (+31-70) 360-3018

Approved officer

Felder, C

165 740

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/043407

(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HARRIS H A ET AL: "The ligand binding profiles of estrogen receptors alpha and beta are species dependent" STERIODS, BUTTERWORTH-HEINEMANN, STONEHAM, MA, US, vol. 67, no. 5, April 2002 (2002-04), pages 379-384, XPC04342761 ISSN: 0039-128X the whole document	1-77

141
166-1.1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent application No.
PCT/US2005/043407

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003199562 A1	23-10-2003	US 2005239851 A1 US 2005080117 A1	27-10-2005 14-04-2005
WO 03050095 A	19-06-2003	AU 2002353014 A1 BR 0214767 A CA 2467517 A1 CN 1646504 A EP 1451165 A1 HU 0500010 A2 JP 2005520794 T MX PA04005306 A	23-06-2003 09-11-2004 19-06-2003 27-07-2005 01-09-2004 28-04-2005 14-07-2005 13-09-2004
US 2004102435 A1	27-05-2004	EP 1345914 A1 JP 2004524289 T WO 02051821 A1 US 2006111408 A1	24-09-2003 12-08-2004 04-07-2002 25-05-2006
US 6331562 B1	18-12-2001	US 6291456 B1	18-09-2001

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) AM101641

Box No. I TITLE OF INVENTION
FORMULATIONS OF SUBSTITUTED BENZOXAZOLES

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Wyeth
A Corporation of the State of Delaware
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PROVOST, James A.
Farriers Cottage
Sandy Lane
Waltham Chase
United Kingdom SO32 2LR

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

GB

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☐ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

STRAHER, Michael P; BUCK, Margaret M.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, Pennsylvania 19103-3508
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
38,325; 54,010

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

68 743

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
<i>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> ARMSTRONG, Trevor I. 1 Siskin Close Bishops Waltham Hampshire United Kingdom SO32 1RP	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
GB	GB
This person is applicant for the purposes of:	
☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
<i>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SHAFI, Zerina B. 2 Heather Gardens Fareham United Kingdom PO15 6JB	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
GB	GB
This person is applicant for the purposes of:	
☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
<i>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> TESCONI, Marc S. 15 Lake Region Blvd. Monroe, New York 10950 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
US	US
This person is applicant for the purposes of:	
☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
<i>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> KU, Mannching Sherry 4 Dawson Road Thiells, New York 10984 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
US	US
This person is applicant for the purposes of:	
☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. V DESIGNATIONS				
The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However, ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection <i>(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)</i>				
Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 02 December 2004 (02.12.2004)	60/632,375	US		
item (2)				
item (3)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as: ☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box <i>* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).</i>				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / EP				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)				
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

70 145

Sheet No. 4

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) on paper, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 4 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 31 claims : 18 abstract : 1 drawings : 0 Sub-total number of sheets : 54 sequence listing tables related thereto <i>for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 54 (b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing : ☐ tables related thereto : <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☐ copy of general power of attorney, reference number, if any: : 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): : 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : 10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : 11. ☒ other (specify): Transmittal letter, return card : 2

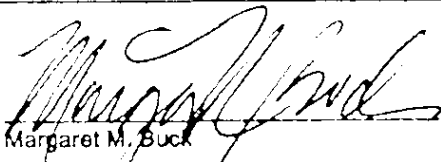
Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).


Margaret M. Buck

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

746

This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

AM101641

Applicant
Wyeth, et al.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 300.00 T

2. SEARCH FEE 1877.00 S

International search to be carried out by

EP

(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 54
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets }

i1 first 30 sheets 1102.00 i1

i2 24 x 12 = 288.00 i2
number of sheets fee per sheet
in excess of 30

i3 additional component (only if a sequence listing and/or tables
related thereto are filed in electronic form under Section 801(a)(i),
or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x = i3
fee per sheet

Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I 1390.00 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the international filing fee.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) 20.00 P

5. TOTAL FEES PAYABLE 3587.00

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

MODE OF PAYMENT (Not all modes of payment may be available at all receiving Offices)

- ☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons
☐ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

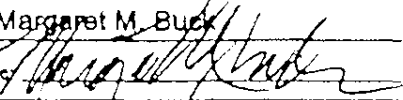
- ☒ Authorization to charge the total fees indicated above.
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit.) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.
☒ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO: US

Deposit Account No.: 50-1275

Date: 30 November 2005

Name: Margaret M. Buck

Signature: 

See Notes to the fee calculation sheet

ML 088 147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-055627-00000-0000
Fecha: 2007-08-01 15:47.57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 19,833
FECHA : MARZO 9 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54689077	08/03/2007	83,306,000.00

***** CONCEPTO *****

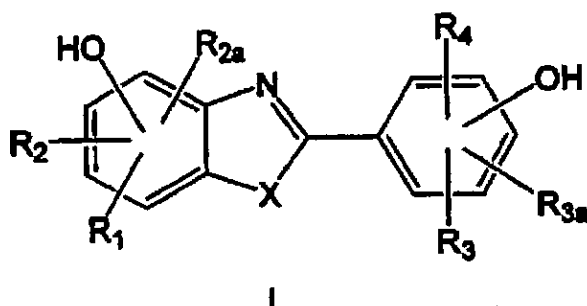
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

MON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

1.- Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente farmacológico activo y un vehículo o sistema excipiente, el vehículo o sistema excipiente comprende: a) un componente llenador/diluyente que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 90% en peso de la formulación farmacéutica; b) un componente de agente modificador de superficie que comprende de aproximadamente 0.04% a aproximadamente 15% en peso de la formulación farmacéutica; c) un componente desintegrante de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; d) opcionalmente, un segundo componente llenador/diluyente que comprende hasta aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y e) un componente lubricante que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; en donde el agente farmacológico activo tiene la formula I:



en donde R_1 es hidrógeno, hidróxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N o S, $-NO_2$, NR_5R_6 , $-N(R_5)COR_6$, $-CN$, $-CHFCN$, $-CF_2CN$, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, o alquenilo de 2 a 7 de átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo se sustituyen

opcionalmente con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆; R₂ y R_{2a} son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo se substituyen opcionalmente con hidróxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆; R₃, R_{3a}, y R₄ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquilo de 2 a 7 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluoroalquilo de 6 átomos de carbono, o trifluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; en donde las porciones alquilo o alquenilo se substituyen opcionalmente con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆; R₅, R₆ son cada uno, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o arilo de 6 a 10 átomos de carbono; X es O, S, o N R₇; y R₇ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 6 a 10 átomos de carbono, -COR₅, -CO₂R₅ o -SO₂R₅; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque X es O.

3.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada además porque R₁ es alquenilo de 2 a 3 átomos de carbono que se substituye opcionalmente con hidroxilo, -CN, halógeno, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, -COR₅, -CO₂R₅, -NO₂, CONR₅R₆, NR₅R₆ o N(R₅)COR₆.

4.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque el ingrediente activo es 2-

(3-fluoro-4-hidroxifenil)-7-vinil-1,3-benzoxazol-5-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 50% en peso de la formulación farmacéutica.

6.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 50% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 90% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 15% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente, cuando está presente, comprende hasta aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica.

7.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.5% a aproximadamente 40% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 12% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.15% a aproximadamente 8% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente, cuando está presente, comprende de

aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

8.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 36% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.6% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1.0% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

9.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón xilitol, aluminosilicato de metal o aluminosilicato de magnesio.

10.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada además porque el componente llenador/diluyente comprende manitol.

11.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada además porque el componente de agente modificador de superficie comprende un agente tensioactivo.

12.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado además porque el componente de

agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, polietilenglicol, derivado de aceite de resino de polioxietileno, docusato sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso, o glicéridos de ácido graso.

13.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada además porque el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámeros 188 o lauril sulfato de sodio.

14.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188.

15.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada además porque el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, glicolato de sodio almidón, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio iónico, sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino.

16.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada además porque el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio.

17.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada además porque el segundo componente llenador/diluyente adicional comprende uno o más de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio.

18.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada además porque el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina.

19.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizada además porque el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico, o cloruro de sodio.

20.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada además porque el estearato metálico es estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de zinc.

21.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada además porque el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

22.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxetilen sorbitán, polietilenglicol, derivado de aceite de resino de polioxetileno, docusato sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácidos grasos; el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio iónico, o sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional, comprende uno o más de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato

15
~~nr 199~~
154

de metal, o aluminometasilicato de magnesio; y el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, ésteres de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico, o cloruro de sodio.

23.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, polietilenglicol, derivado de aceite de resino de polioxietileno, docusato sodio, compuesto de amina de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácidos grasos; el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio iónico, sistemas efervescentes basados en ácidos almenticios y un componente de carbonato alcalino; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional, comprende uno o más de celulosa microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; y el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico, o cloruro de sodio.

24.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámeros 188; el componente desintegrante comprende

croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina; y el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

25.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina; y el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

26.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.0% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

27.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.4% a aproximadamente 3.6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 75% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie

comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 1% de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéuticamente.

28.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 78% a aproximadamente 83% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.6% a aproximadamente 0.9% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 0.5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.3% a aproximadamente 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

29.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 65% a aproximadamente 85% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la formulación

-15
00182 159

farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

30.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

31.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 73% a aproximadamente 77% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 0.8% a aproximadamente 1.3% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación

00182 158
farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.3% a aproximadamente 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

32.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 45% a aproximadamente 60% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 4% a aproximadamente 14% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

33.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 27% a aproximadamente 38% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 56% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 6% a aproximadamente 12% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

34.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 32% a aproximadamente 35% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 52% a aproximadamente 55% en peso de la

formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.3% a aproximadamente 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

35.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 24% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 8% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la formulación farmacéutica.

36.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 13% a aproximadamente 20% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 55% a aproximadamente 65% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 6% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de

aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.1% a aproximadamente 1% en peso de la formulación farmacéutica.

37.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 22 a 25, caracterizada además porque: el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; el componente llenador/diluyente comprende de aproximadamente 57% a aproximadamente 62% en peso de la formulación farmacéutica; el componente de agente modificador de superficie comprende de aproximadamente 4% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el componente desintegrante comprende de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% en peso de la formulación farmacéutica; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 18% en peso de la formulación farmacéutica; y el componente lubricante comprende de aproximadamente de 0.3% a aproximadamente 0.7% en peso de la formulación farmacéutica.

38.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg del agente farmacológico activo.

39.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

40.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

41.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de

no. 185
160

aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

il.
nn 188
161

42.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

43.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

44.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg del agente farmacológico activo.

45.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

46.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

47.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

48.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

49.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

50.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

51.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

52.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 28, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

53.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

54.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

55.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

56.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

57.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque la formulación contiene de

aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

58.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

59.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

60.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

61.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

62.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 32, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

63.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

64.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada además porque la formulación contiene de

150
~~10189~~
163

aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

65.- Un procedimiento para preparar la formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, el procedimiento comprende: a) mezclar el ingrediente activo, por lo menos una porción del llenador/diluyente, y por lo menos una porción del desintegrante para formar una mezcla de los mismos; y b) granular la mezcla con una solución acuosa que comprende por lo menos una porción del componente de agente modificador de superficie para formar una mezcla granulada.

66.- Un procedimiento para preparar la composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 4, el procedimiento comprende: a) mezclar el ingrediente activo, por lo menos una porción del llenador/diluyente, por lo menos una porción del desintegrante, para formar una mezcla de los mismos; y b) granular por aspersión la mezcla con una solución acuosa que comprende por lo menos una porción del componente de agente modificador de superficie para formar una mezcla granulada.

67.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 65 o la reivindicación 66, caracterizado además porque también comprende el paso de mezclar la mezcla granulada con uno o más de un llenador/diluyente adicional, un segundo llenador/diluyente/diluyente, lubricante, desintegrante adicional, o un agente modificador de superficie adicional.

68.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado además porque: el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; el componente de agente modificador de superficie comprende uno o más de poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, éster de ácido graso de polioxietilen sorbitan, polietilenglicol, derivado de aceite de ricino de polioxietileno, docusato sodio, un compuesto de amina de amonio

7-11
nn 140
165

cuaternario, ésteres de azúcar de ácido graso o glicéridos de ácidos grasos; el componente desintegrante comprende uno o más de croscarmelosa sodio, almidón pregelatinizado, almidón glicolato de sodio, crospovidona, almidón, ácido algínico, aglinato de sodio, arcilla, celulosa en grumos, resina de intercambio iónico, o sistemas efervescentes basados en ácidos alimenticios y un componente de carbonato alcalino; el componente desintegrante comprende croscarmelosa de sodio; el segundo componente de llenador/diluyente opcional comprende uno o más celulosa microcristalina, manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal, o aluminometasilicato de magnesio; y el componente lubricante comprende uno o más de estearato metálico, éster de ácido graso, ácido graso, alcohol graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafina, aceite vegetal hidrogenado, leucina, polietilenglicol, lauril sulfato metálico o cloruro de sodio.

69.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado además porque: el componente llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188; el componente desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional comprende celulosa microcristalina; y el componente lubricante comprende estearato de magnesio.

70.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg del agente farmacológico activo.

71.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 mg del agente farmacológico activo.

72.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 7 mg del agente farmacológico activo.

nota
166

73.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg del agente farmacológico activo.

74.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg del agente farmacológico activo.

75.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado además porque la formulación contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg del agente farmacológico activo.

76.- Un producto del procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 75.

77.- Una cápsula o tableta hecha a partir de una formulación farmacéutica como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64 y 76.

78.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, aluminosilicato de metal o aluminometasilicato de magnesio; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188 o lauril sulfato de sodio; el desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende celulosa microcristalina; y el lubricante comprende estearato de magnesio.

79.- La formulación farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada además porque: el componente llenador/diluyente comprende manitol; el componente de agente modificador de superficie comprende poloxámero 188 o lauril sulfato de sodio; el desintegrante comprende croscarmelosa sodio; el segundo componente llenador/diluyente opcional, cuando está presente, comprende celulosa microcristalina; y el lubricante comprende estearato de magnesio.

192
no 185
167

80.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 78 ó 79, caracterizada además porque el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 1.0% a aproximadamente 50% en peso de la formulación farmacéutica.

81.- La formulación farmacéutica de conformidad con la reivindicación 78 ó 79, caracterizada además porque la formulación farmacéutica contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg del agente farmacológico activo.

82.- Una tableta o cápsula que está hecha a partir de la formulación farmacéutica que se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 78 a 81.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055627-00000-0000

Fecha: 2007-08-01 15:47:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE/II Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 198

ón

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación de una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda FARMS, Madison, NJ 07940
Estados UNIDOS DE AMERICA.

Nacionalidad o Domicilio: Nueva JERSEY, Estados U
Lugar de Constitución: DELAWARE, ESTADOS UNIDOS

Teléfono:

Fax

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: patenta.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366

TP 20.281

④

Numero de expediente

Fase nacional para PCT/US2005/043407

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada

El solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se adicionan cinco reivindicaciones nuevas

las cuales se encuentran sustentadas en el capítulo descriptivo así: En la página 12 y en las reivindicaciones originales 9 y 10 (granulato, lactosa, sacarosa, celulosa en polvo, celulosa microcristalina,

metilodextrina, sorbitol, almidón, xitol, aluminosilicato de metal o aluminosilicato de magnesio, preferentemente manitol, como componente del liendador/leyente); en la página 12 y en la reivindicación

original 13 (poloxámero 188 o el lauril sulfato de sodio como componente del agente modificador de superficie); en las páginas 12 y 13 y en la reivindicación original 16 (ácido carmésico de sodio como

componente del colorante); en la página 18 y en la reivindicación original 18 (celulosa microcristalina como segundo componente opcional del liendador/leyente); en la página 13 y en la reivindicación

original 21 (estearato de magnesio como componente del lubricante); en la página 10 y en la reivindicación original 5 (aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50% de agente farmacológico activo); en la página 22 y en la reivindicación original 38 (aproximadamente 1 mg a aproximadamente 125 mg de agente farmacológico activo); y en la página 30 y en la reivindicación original 77 (tableta o cápsula).

⑥

Comprobante de Pago No.

07-31017

Fecha

17-ABR 07

⑦

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

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

2000-F03

Relativo folios 194, 195 y 196

- Extracto

- Trazos

169

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-055627- -00000-0000

Fecha: 2007-06-01 15:47:57

Tra. 11 PATENTEIYI

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASENACIONAL

Folios: 198



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

01 JUN. 2007

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

176

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá D.C.,

Folio 198

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	7 55627
	Solicitud internacional	PCT/US2005/043407
	Fecha inicio fase nacional	02/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3418
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 JUL 2007

ALIX CARMEN LA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall