

INVENTARIO



CSA825410

Organización y  
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-52325

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES DE QUINOLINONAS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K31/496 // A61K47/26  
A61K47/12 // A61P35/00 // A61P35/02  
A61K47/36 // A61K47/32

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 22 de Mayo de 2008

P2008/000077

(SS)

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD  
PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000077

## SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747BtaTP 74.295INVENTOR (ES)  
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

## PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/045711 Fecha Noviembre 29, 2006Publicación Internacional No. WO 2007/064719 Fecha June 7, 2007

6

Título (54) FORMULACIONES DE QUINOLINONASClasificación Internacional (51) A61K 31/496, A61K 47/26, A61K 47/12, A61K 47/36,  
A61K 47/32, A61P 35/00, A61P 35/02Prioridad  
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Noviembre 29, 2005

Diciembre 1, 2005

(31) Número de Solicitud

60/740,577

60/741,317

9

Comprobante de pago No. 08-36,165Fecha Mayo 8, 2008



## ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-105.207



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



Declaraciones.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



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



Otros. Búsqueda Internacional



## FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

**LISTA DE INVENTORES**

**PCT/US2006/045711**

3

1. **JOYCE CHOU,**  
4560 Horton Street,  
Emeryville, CA 94608-2916  
Estados unidos  
Nacionalidad:
2. **AUGUSTUS OKHAMAFE,**  
4560 Horton Street,  
Emeryville, CA 94608-2916  
Estados unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
3. **PATRICIA FRECH,**  
4560 Horton Street,  
Emeryville, CA 94608-2916  
Estados unidos  
Nacionalidad: Estadounidense
4. **RAMPURMA GULLAPALLI,**  
4560 Horton Street,  
Emeryville, CA 94608-2916  
Estados unidos  
Nacionalidad: Estadounidense

24

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-052325-00000-0000

Fecha: 2008-05-22 16:41:45 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 227

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 36,165  
FECHA : MAYO 8 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 316562   | 07/05/2008 | 6,888,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 501,000.00  |

ON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

*Nota del traductor:*

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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

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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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

  
Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA RE  
Licencia 374. 1993

2

*Certificación:*

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

*Fecha: 12 de Septiembre de 2006.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

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

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

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

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

Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA  
Licencia 376-1001 M



# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte  
J. Ian Raisbeck  
Ana María Frieri  
Juan Guillermo Moure  
Natalia Castro  
Zayde Chahí  
Jacqueline Chaparrí  
José Luis Lombón  
Felipe Mendez  
Simón Salas  
Of. Contable  
Guillermo Chahí  
Graciela Mel

## Power of Attorney

## Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

  
Arthur Canonica  
  
Pascal Thirub

9

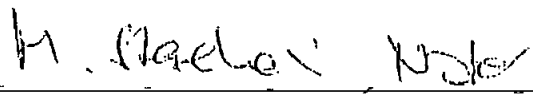
**Attestation**

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

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

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

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

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

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

10

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Chief of the*

4. and certified by the seal of the *Government*

Certified 30 Aug. 2006

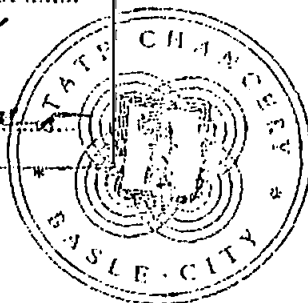
5. in Basel (Date) 6. on

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

8. no. *20491-18589*

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

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
7 June 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/064719 A3**

(51) International Patent Classification:

A61K 31/496 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 47/12 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)  
A61K 47/36 (2006.01)

(74) Agents: SUH, Young, J. et al.; NOVARTIS VACCINES  
AND DIAGNOSTICS INC., CORPORATE INTELLIG-  
ENTIAL PROPERTY R338, P.O. BOX 8097, Emeryville,  
CA 94662-8097 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/045711

(22) International Filing Date:

29 November 2006 (29.11.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(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, GT, HN, HU, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(30) Priority Data:

60/740,577 29 November 2005 (29.11.2005) US  
60/741,317 1 December 2005 (01.12.2005) US

(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).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHOU, Joyce [—/US]; C/O NOVARTIS VACCINE AND DIAGNOSTICS INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US). OKHAMAFI, Augustus [US/US]; NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US). FRECH, Patricia [US/US]; NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US). GUILLAPALLI, Rampurna [US/US]; NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US).

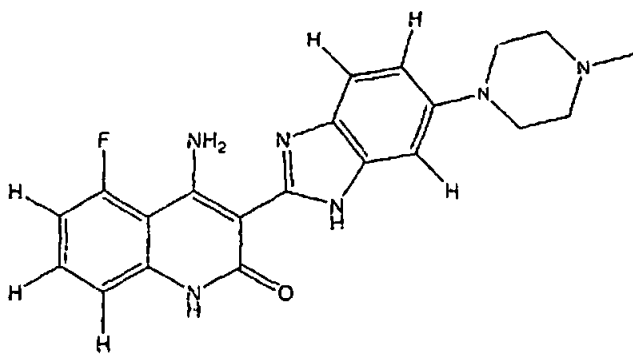
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the International search report:  
16 August 2007

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 QUINOLINONES



(I)

(57) Abstract: A pharmaceutical formulation, comprising: a compound of formula (I), a tautomer of the compound, a salt of the compound, a salt of the tautomer, or a mixture thereof and at least one ingredient selected from the group consisting of (i) cellulose; (ii) silicon dioxide; (iii) magnesium stearate; and (iv) an ingredient selected from croscovidone, starch, or lactose.

12

## FORMULATIONS OF QUINOLINONES

### FIELD OF THE INVENTION

[0001] This invention pertains generally to formulations of quinolinone compounds. More specifically, the invention described herein pertains to solid dosage formulations comprising pharmaceutically acceptable salts such as lactic acid salts of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, and to methods for preparing and using such formulations.

### BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] A variety of chemical compounds and compositions have been reported as having activity against one or more vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase (VEGF-RTK). Examples include quinoline derivatives such as described in WO 98/13350, aminonicotinamide derivatives (see, e.g. WO 01/55114), antisense compounds (see, e.g. WO 01/52904), peptidomimetics (see, e.g. WO 01/52875), quinazoline derivatives (see, e.g. U.S. Patent No. 6,258,951) monoclonal antibodies (see, e.g. EP 1 086 705 A1), various 5,10,15,20-tetraaryl-porphyrins and 5,10,15-triaryl-corroles (see, e.g. WO 00/27379), heterocyclic alkanesulfonic and alkane carboxylic acid derivatives (see, e.g. DE19841985), oxindolylquinazoline derivatives (see, e.g. WO 99/10349), 1,4-diazaanthracene derivatives (see, e.g. U.S. Patent No. 5,763,441), and cinnoline derivatives (see, e.g. WO 97/34876), and various indazole compounds (see, e.g. WO 01/02369 and WO 01/53268).

[0003] The synthesis of 4-hydroxy quinolone and 4-hydroxy quinoline derivatives is disclosed in a number of references. For example, Ukrainets et al. have disclosed the synthesis of 3-(benzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline. Ukrainets, I. et al., Tetrahedron Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241(1992). Ukrainets has also disclosed the synthesis, anticonvulsive and antithyroid activity of other 4-hydroxy quinolones and thio analogs such as 1H-2-oxo-3-(2-benzimidazolyl)-4-hydroxyquinoline. Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

108 (1993); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. et al., Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997).

B

[0004] The synthesis of various quinoline derivatives is disclosed in WO 97/48694. These compounds are disclosed as capable of binding to nuclear hormone receptors and being useful for stimulating osteoblast proliferation and bone growth. The compounds are also disclosed as being useful in the treatment or prevention of diseases associated with nuclear hormone receptor families.

[0005] Various quinoline derivatives in which the benzene ring of the quinoline is substituted with a sulfur group are disclosed in WO 92/18483. These compounds are disclosed as being useful in pharmaceutical formulations and as medicaments.

[0006] Quinolone and coumarin derivatives have been disclosed as having use in a variety of applications unrelated to medicine and pharmaceutical formulations. References that describe the preparation of quinolone derivatives for use in photopolymerizable compositions or for luminescent properties include: U.S. Patent No. 5,801,212 issued to Okamoto et al.; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; and DE 23 63 459.

[0007] A plethora of substituted quinolinone compounds including quinolinone benzimidazolyl compounds and 4-amino substituted quinolinone benzimidazolyl compounds such as 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-one have recently been disclosed in references such as WO 02/22598, WO 2004/043389, WO 2005/047244, U.S. 2004/0220196, U.S. 2005/0137399, WO 2005/046590, and WO 2005/046589. Such compounds are disclosed as inhibiting VEGF-RTKs. Such compounds are also disclosed in published United States patent applications U.S. 2002/0107392 and U.S. 2003/0028018 and U.S. Patent Nos. 6,605,617, 6,774,237, 6,762,194, and 6,800,760. Other such compounds are disclosed along with new uses of such compounds in inhibiting serine/threonine kinases and tyrosine kinases are disclosed in WO 2004/018419, and U.S. 2004/0092535, filed on August 19, 2003, and claiming priority to each of the following provisional applications: U.S. Provisional Application No. 60/405,729 filed on August 23, 2002; U.S. Provisional Application No. 60/426,107 filed on November 13, 2002; U.S. Provisional Application No. 60/426,226

~~PCT/US2006/045711~~ WO 2007/064719 A1

PCT/US2006/045711

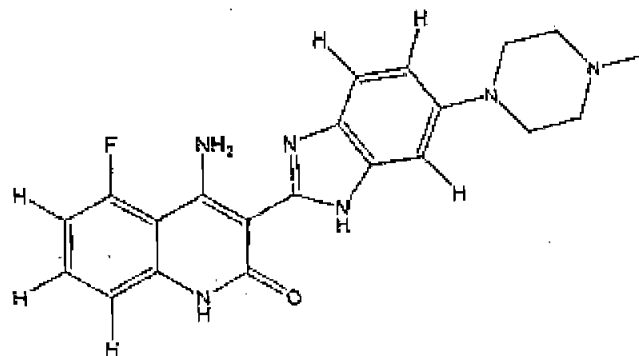
filed on November 13, 2002; U.S. Provisional Application No. 60/426,282 filed on November 13, 2002; U.S. Provisional Application No. 60/428,210 filed on November 21, 2002; U.S. Provisional Application No. 60/460,327 filed on April 3, 2003; U.S. Provisional Application No. filed on April 3, 2003; U.S. Provisional Application No. 60/460,493 filed on April 3, 2003; U.S. Provisional Application No. 60/478,916 filed on June 16, 2003; and U.S. Provisional Application No. 60/484,048 filed on July 1, 2003. Additional disclosure related to quinolinone compounds and uses thereof is set forth in U.S. Provisional Application No. 60/680,722, filed May 13, 2005; U.S. Provisional Application No. 60/681,893, filed May 17, 2005; U.S. Provisional Application No. 60/546,395, filed February 20, 2004; U.S. Provisional Application No. 60/547,103, filed February 23, 2004; U.S. Provisional Application No. 60/554,771, filed March 19, 2004; U.S. Provisional Application No. 60/647,568, filed January 27, 2005; U.S. Provisional Application No. 60/669,245, filed April 6, 2005; U.S. Provisional Application No. 60/538,594, filed January 23, 2004; U.S. Provisional Application No. 60/683,999, filed 5/23/2005; U.S. Patent Application No. 11/061,386, filed February 18, 2005; U.S. Patent Application No. 11/041,191, filed January 21, 2005; and PCT Application No. PCT/US2005/05316, filed February 18, 2005. Heterocyclic compounds related to benzimidazolyl quinolinones have recently been disclosed in WO 02/18383, U.S. 2002/0103230, and U.S. Patent No. 6,756,383. Each of the references in this paragraph is hereby incorporated by reference in its entirety and for all purposes as if fully set forth herein.

**[0008]** Although various quinolinone compounds have been disclosed, new stable formulations, medicaments, and methods for administering such compounds are needed because of the important pharmaceutical applications these compounds have in inhibiting angiogenesis and treating cancer.

## SUMMARY OF THE INVENTION

**[0009]** The present invention provides pharmaceutical formulations of quinolinone compounds such as capsule or tablet formulations that include lactic acid salts of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, and to methods for preparing and using such formulations. The formulations may be produced by dry blending or wet granulation methods.

[0010] In one aspect, the present invention provides a pharmaceutical formulation that includes a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof.



I

; and

at least one ingredient selected from the group consisting of (i) cellulose; (ii) lactose, starch, or a mixture thereof; (iii) povidone; (iv) silicon dioxide or talc; (v) a pharmaceutically acceptable lubricant; and (vi) an ingredient selected from crospovidone, croscarmellose sodium; or sodium starch glycolate.

[0011] In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical formulation that includes a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof; at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose, povidone, silicon dioxide, talc, and a pharmaceutically acceptable lubricant; and at least one ingredient selected from the group consisting of lactose, starch, crospovidone, croscarmellose sodium, and sodium starch glycolate.

[0012] In some embodiments, the formulation comprises: (i) cellulose; (ii) silicon dioxide; (iii) stearic acid or a salt of stearic acid; and (iv) at least one ingredient selected from at least one ingredient selected from crospovidone, starch, lactose, croscarmellose sodium, or sodium starch glycolate. In some such embodiments, the formulation comprises crospovidone. In other such embodiments, the formulation comprises a starch such as partially pregelatinized starch. In other embodiments, the formulation comprises lactose.



[0013] In some embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound of formula I.

[0014] In some embodiments, the formulation is contained within a capsule or tablet. In some such embodiments, the total mass of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the capsule ranges from 25 mg to 500 mg.

[0015] In some embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 10% to 50% by weight based on the total weight of the formulation. In some such embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 20% to 45% by weight based on the total weight of the formulation. In some such embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 30% to 40% by weight based on the total weight of the formulation.

[0016] In some embodiments, the cellulose used in the formulation is microcrystalline cellulose.

[0017] In some embodiments, the formulation comprises the cellulose in an amount ranging from 10% to 70% by weight based on the total weight of the formulation. In some such embodiments, the formulation comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 50% by weight based on the total weight of the formulation, and the formulation comprises crospovidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the formulation.

[0018] In some embodiments, the formulation comprises the starch in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation, and the starch is partially pregelatinized starch.

[0019] In some embodiments, the formulation comprises the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation.

[0020] In some embodiments, the formulation comprises the magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation.

[0021] In some embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 30% to 40% by weight based on the total weight of the formulation; the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 25% to 40% of the total weight of the formulation, magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, and the crospovidone in an amount ranging from 2% to 4% by weight based on the total weight of the formulation.

[0022] In some embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the formulation; the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 0% to 50% of the total weight of the formulation, magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, and the starch in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation.

[0023] The invention also provide pharmaceutical packaging containers. In one embodiment, a packaging container includes a storage vessel comprising two or more capsules or tablets, the capsules or tablets comprising the pharmaceutical formulation of any of the embodiments. In some such embodiments, the storage vessel comprises high density polyethylene. In some such embodiments, the storage vessel includes a cotton or rayon coil, and in some embodiments includes a heat induction seal. In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical packaging container that includes a blister package, the blister package comprising at least one capsule or tablet that includes a pharmaceutical formulation of any of the embodiments.

[0024] The invention also provides for coating of a tablet of the present invention with a substance selected from the group consisting of sugar, cellulose

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

polymer, and polymethacrylate polymer. In some embodiments this may also include coating the tablet with gelatin or encapsulating the tablet within a gelatin sheath.

[0025] The invention also provides for coloring a tablet or capsule of the present invention with a pharmaceutically acceptable coloring agent or opacifier.

[0026] In one aspect, the invention provides a method for producing a pharmaceutical formulation. The method includes: (a) blending a first mixture to provide a first blended mixture, the first mixture comprising: (i) a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof, and (ii) at least one ingredient selected from the group consisting of at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose; lactose; starch, or a mixture thereof; povidone; silicon dioxide or talc; a pharmaceutically acceptable lubricant; and an ingredient selected from croscopovidone, croscarmellose sodium; or sodium starch glycolate. In some such embodiments, the compound of formula I is blended with (i) cellulose; (ii) silicon dioxide; and (iii) an ingredient selected from croscopovidone, starch, or lactose. The method may further include (b) blending stearic acid, a salt of stearic acid, or a mixture thereof with the first blended mixture to provide a second blended mixture, and/or (c) forming at least one capsule or at least one tablet from the second blended mixture.

[0027] In another aspect, the invention provides a method for producing a pharmaceutical formulation. The method includes: (a) blending a mixture of ingredients to provide a first blended mixture. The first blended mixture includes: (i) a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof, (ii) at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose; starch; lactose; and povidone; (iii) at least one ingredient selected from the consisting of croscopovidone; croscarmellose sodium; and sodium starch glycolate; a granulating fluid selected from the group consisting of aqueous acid; alcohol; aqueous alcohol, or a mixture of any two or more thereof. The method also includes (b) removing the granulating fluid. The method further includes (c) producing a second blended mixture by blending the first blended mixture with at least one

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711



additional ingredient selected from the group consisting of: (i) croscopovidone, croscarmellose sodium, or sodium starch glycolate; (ii) stearic acid or a salt of stearic acid; and (iii) silicon dioxide or talc. The method may also include (d) forming at least one capsule or at least one tablet from the second blended mixture.

**[0028]** The invention also provides methods for producing pharmaceutical formulation, wherein the pharmaceutical formulation is manufactured using at least one apparatus selected from the group consisting of (i) a fluidized bed granulator equipped with a bottom spray, a top spray, or a tangential spray mechanism; (ii) a high shear granulator; (iii) a low shear granulator; (iv) a roller compactor; and (v) a tablet press.

**[0029]** In some embodiments of the method, the total mass of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the pharmaceutically acceptable salt of the compound, the pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or the mixture thereof in the capsule or tablet ranges from 25 mg to 500 mg.

**[0030]** In some embodiments of the method, the second blended mixture comprises a lactic acid salt of the compound of formula I. In other embodiments, the second blended mixture comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 10% to 50% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

**[0031]** In some embodiments of the method for producing a pharmaceutical formulation, the cellulose is microcrystalline cellulose. In some embodiments, the starch is pregelatinized starch.

**[0032]** In some methods, the second blended mixture comprises the cellulose in an amount ranging from 10% to 70% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In some such embodiments, the second blended mixture comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 50% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the second blended mixture comprises croscopovidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the second blended mixture.



[0033] In some methods, the second blended mixture comprises the starch in an amount ranging from 20% to 40% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the starch is partially pregelatinized starch.

[0034] In some methods, the second blended mixture comprises the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

[0035] In some embodiments of the method for producing a pharmaceutical formulation, the second blended mixture comprises the magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

[0036] In some methods, the second blended mixture comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the second blended mixture, in an amount ranging from 55% to 75% by weight based on the total weight of the second blended mixture, or in an amount ranging from 60% to 70% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

[0037] In some such methods, the silicon dioxide is present in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In other such methods the cellulose is present in an amount ranging from 20% to 45% of the total weight of the second blended mixture. In still other such methods the magnesium stearate is present in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In other such methods the second blended mixture further includes croscopvidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In other such embodiments of the methods, the second blended mixture comprises silicon dioxide in an amount ranging from 0.5% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture, the cellulose in an amount ranging from 20% to 45% of the total weight of the second blended mixture, the magnesium stearate in an amount ranging from 0.5% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the croscopvidone in an amount ranging from 2% to 4% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

[0038] In some aspects, the invention provides a method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject. The methods include administering the formulation according to any of the embodiments herein to the subject. In some such embodiments, the formulation comprises a capsule. In other such embodiments, the formulation comprises a tablet.

[0039] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the formulation is administered in an amount sufficient to provide a  $C_{max}$  of about 20 to 4000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 40 to 8000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood.

[0040] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the formulation is administered in an amount sufficient to provide about 10 to 2,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma 24 hours after administration or about 20 to 4,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood 24 hours after administration.

[0041] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the formulation is administered in an amount sufficient to provide to provide an AUC of about 500 to 60,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or about 750 to 120,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood.

22

[0042] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the formulation is administered once, twice, three times, or four times daily.

[0043] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the amount of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof administered to the subject ranges from 0.25 to 30 mg/kg body weight of the subject.

[0044] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the cancer to be treated is selected from prostate, colorectal, breast, multiple myeloma, pancreatic, small cell carcinoma, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, myelo-proliferative disease, nonsmall cell lung, small cell lung, chronic lymphoid leukemia, sarcoma, melanoma, lymphoma, thyroid, neuroendocrine, renal cell, gastric, gastrointestinal stromal, glioma, brain, or bladder cancer. In some embodiments, the cancer has metastasized.

[0045] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the method further includes administering the formulation as part of a treatment cycle, wherein the treatment cycle comprises administering the formulation daily for 7, 14, 21, or 28 days, followed by 7 or 14 days without administration of the formulation. In some such embodiments, the treatment cycle comprises administering the amount of the compound daily for 7 days, followed by 7 days without administration of the compound. In some such embodiments, the treatment cycle is repeated one or more times.

[0046] Further objects, features and advantages of the invention will be apparent from the drawings and the following detailed description.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0047] FIG. 1 is an XRPD pattern characteristic of Form A.

23

[0048] FIG. 2 is a scheme showing various steps used in the manufacture of capsule formulations.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0049] The present invention provides formulations of quinolinone compounds. Such formulations may be used to antagonize receptor tyrosine kinases, and, more particularly, to inhibit PDGFR $\alpha$  and PDGFR $\beta$ , bFGF and/or VEGF-RTK function. Such formulations may also be used to inhibit other tyrosine kinases and various serine/threonine kinases. The formulations are useful, for example, in treating patients with cancer and/or a need for an inhibitor of VEGF-RTK. The formulations may also be used to treat subject with a need for an inhibitor of angiogenesis.

[0050] The following abbreviations and definitions are used throughout this application:

[0051] "AUC" is an abbreviation that refers to area under the curve in a graph of the concentration of a compound in blood plasma over time.

[0052] "API" is an abbreviation that stands for active pharmaceutical ingredient.

[0053] "bFGF" is an abbreviation that stands for basic fibroblast growth factor.

[0054] "bFGFR", also referred to as FGFR1, is an abbreviation that stands for a tyrosine kinase that interacts with the fibroblast growth factor FGF.

[0055] " $C_{max}$ " is an abbreviation that refers to the maximum concentration of a compound in the plasma, tissue, or blood of a subject to which the compound has been administered.  $C_{max}$  typically occurs within several hours of administration of a compound to a subject.

[0056] "DVS" is an abbreviation that refers to dynamic vapor sorption.

[0057] "HDPE" is an abbreviation that refers to high density polyethylene.

[0058] "LLOQ" is an abbreviation that refers to lower limit of quantification.



[0059] "PDGF" is an abbreviation that stands for platelet derived growth factor. PDGF interacts with tyrosine kinases PDGFR $\alpha$  and PDGFR $\beta$ .

[0060] "PIB" is an abbreviation that stands for powder-in-bottle formulation.

[0061] "RH" is an abbreviation that stands for relative humidity.

[0062] "RTK" is an abbreviation that stands for receptor tyrosine kinase.

[0063] "VEGF" is an abbreviation that stands for vascular endothelial growth factor.

[0064] "VEGF-RTK" is an abbreviation that stands for vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase.

[0065] "XRPD" is an abbreviation that stands for x-ray powder diffraction.

[0066] A "pharmaceutically acceptable salt" includes a salt with an inorganic base, organic base, inorganic acid, organic acid, or basic or acidic amino acid. As salts of inorganic bases, the invention includes, for example, alkali metals such as sodium or potassium; alkaline earth metals such as calcium and magnesium or aluminum; and ammonia. As salts of organic bases, the invention includes, for example, trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, and triethanolamine. As salts of inorganic acids, the instant invention includes, for example, hydrochloric acid, hydroboric acid, nitric acid, sulfuric acid, and phosphoric acid. As salts of organic acids, the instant invention includes, for example, formic acid, acetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, lactic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, and p-toluenesulfonic acid. As salts of basic amino acids, the instant invention includes, for example, arginine, lysine and ornithine. Acidic amino acids include, for example, aspartic acid and glutamic acid.

[0067] The term "subject" as used herein refers to any animal that can experience the beneficial effects of the methods of the invention. Thus, a compound of formula I, pharmaceutically acceptable salts thereof, tautomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of a tautomer can be administered to any animal that can experience the beneficial effects of the compound in accordance with the

PCT/US2006/045711

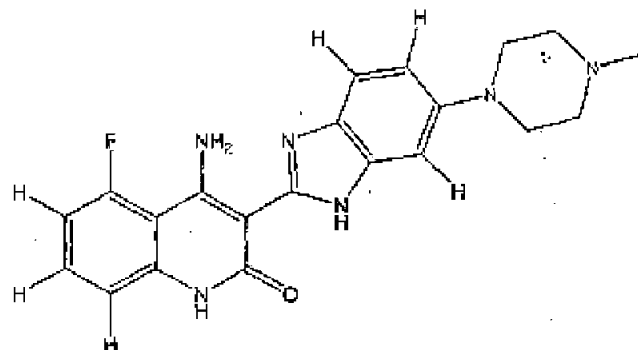
PCT/US2006/045711

25

methods of treating cancer provided by the invention. Preferably, the animal is a mammal, and in particular a human, although the invention is not intended to be so limited. Examples of other suitable animals include, but are not limited to, rats, mice, monkeys, dogs, cats, cattle, horses, pigs, sheep, and the like.

[0068] "Treating" within the context of the instant invention means an alleviation of symptoms associated with a disorder or disease, or halt of further progression or worsening of those symptoms, or prevention or prophylaxis of the disease or disorder. For example, within the context of cancer, successful treatment may include an alleviation of symptoms or halting the progression of the disease, as measured by a reduction in the growth rate of a tumor, a halt in the growth of the tumor, a reduction in the size of a tumor, partial or complete remission of the cancer, or increased survival rate or clinical benefit.

[0069] In one aspect, the present invention provides a pharmaceutical formulation that comprises a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof,



I

; and

at least one ingredient selected from the group consisting of (i) cellulose; (ii) lactose, starch, or a mixture thereof; (iii) povidone; (iv) silicon dioxide or talc; (v) a pharmaceutically acceptable lubricant; and (vi) an ingredient selected from croscopovidone, croscarmellose sodium; or sodium starch glycolate. In other embodiments, the pharmaceutical formulation includes at least two, three or four ingredients selected from (i) cellulose; (ii) lactose, starch, or a mixture thereof; (iii) povidone; (iv) silicon dioxide or talc; (v) a pharmaceutically acceptable lubricant; and

PCT/JP2007/064712 7.1.1

PCT/US2006/045711

(vi) an ingredient selected from crospovidone, croscarmellose sodium; or sodium starch glycolate.

[0070] In another aspect, the present invention provides a pharmaceutical formulation that comprises a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof; and at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose, povidone, silicon dioxide, talc, and a pharmaceutically acceptable lubricant; and at least one ingredient selected from the group consisting of lactose, starch, crospovidone, croscarmellose sodium, and sodium starch glycolate.

[0071] The formulation may comprise a pharmaceutically acceptable lubricant that reduces the stickiness of powders to metal parts of the capsule filling or tableting machines. Such lubricants are well-known in the art and include a C<sub>16-22</sub> fatty acid, a salt of a C<sub>16-22</sub> fatty acid, a C<sub>16-22</sub> fatty acid ester, a salt of a C<sub>16-22</sub> fatty acid ester; a polyethylene glycol having an average molecular weight of 6,000 to 10,000, and mixtures of any two or more thereof. In some embodiments, the pharmaceutically acceptable lubricant is stearic acid, salts thereof, esters thereof, salts of the esters or mixtures thereof. For example, the formulation may include magnesium stearate, sodium stearate, calcium stearate, zinc stearate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, glyceryl behenate, or sodium stearyl fumarate. As will be understood by those of skill in the art, stearic acid, its salts, esters, and salts of esters include mixtures of C<sub>16</sub> and C<sub>18</sub> fatty acids, and these mixtures are within the scope of the invention.

[0072] The formulation may comprise, consist essentially of, or consist of: the compound of formula I, the tautomer of the compound, the pharmaceutically acceptable salt of the compound, the pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or the mixture thereof and (i) cellulose; (ii) silicon dioxide; (iii) stearic acid, a salt of stearic acid, or a mixture thereof; and (iv) at least one ingredient selected from crospovidone, starch, lactose, croscarmellose sodium, or sodium starch glycolate. In some embodiments, the formulations include (i) microcrystalline cellulose; (ii) silicon dioxide; (iii) magnesium stearate; (iv) at least one ingredient selected from crospovidone, partially pregelatinized starch, and lactose.

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

[0073] The formulation may include the lactic acid salt of the compound of formula I. In some specific embodiments, the lactic acid salt is an anhydrous crystalline form such as Form A which is described and characterized in greater detail in the Examples section of this document.

[0074] The formulation may be contained within a capsule or tablet. In some such embodiments, the total mass of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the capsule or tablet ranges from 25 mg to 500 mg. Capsules that may be used include, e.g., white opaque size #0 gelatin capsules such as CS available from Capsugel or HPMC capsules available from Quali-V and Shinogi.

[0075] In some embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 10% to 50% by weight based on the total weight of the formulation. In some such embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 20% to 45% by weight based on the total weight of the formulation. In other such embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 30% to 40% by weight based on the total weight of the formulation.

[0076] In some embodiments, the cellulose used in the formulation is microcrystalline cellulose. In other embodiments, the cellulose used is silicified microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, or hydroxypropyl cellulose.

[0077] In some embodiments, the formulation comprises cellulose in an amount ranging from 10% to 70% by weight based on the total weight of the formulation. In some such embodiments, the formulation comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 50% by weight based on the total weight of the formulation, and the formulation comprises croscopovidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the formulation. In some embodiments, the formulation comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 45% by weight based on the total weight of the formulation, and the

formulation comprises starch or lactose in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation.

[0078] In some embodiments, the formulation comprises starch in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation, and the starch is partially pregelatinized starch.

[0079] The formulations may comprise silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation. In some embodiments, the silicon dioxide is present in amounts ranging from 0.2% to 5%, from 0.4% to 4%, from 0.5% to 2%, from 0.75% to 1.5%, or from 0.8% to 1.2% by weight based on the total weight of the formulation. In some embodiments, the silicon dioxide is present in an amount of about 1% by weight based on the total weight of the formulation. In other embodiments the silicon dioxide may be replaced by colloidal silicon dioxide, magnesium silicate, magnesium trisilicate, or talc in the same or similar weight percentages.

[0080] The formulations may comprise magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation. In some embodiments, the stearate is present in amounts ranging from 0.2% to 5%, from 0.4% to 4%, from 0.5% to 2%, from 0.75% to 1.5%, or from 0.8% to 1.2% by weight based on the total weight of the formulation. In some embodiments, the stearate is present in an amount of about 1% by weight based on the total weight of the formulation. In other embodiments the magnesium stearate may be replaced by stearic acid, salts thereof, mixtures thereof, and/or other pharmaceutically acceptable lubricants in the same or similar weight percentages.

[0081] In some formulations, the formulation comprises, consists essentially of, or consists of the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 30% to 40% by weight based on the total weight of the formulation; the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 25% to 40% of the total weight of the formulation, the magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, and the croscopovidone in an

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

amount ranging from 2% to 4% by weight based on the total weight of the formulation.

[0082] In other formulations such as high dose formulations (e.g. 200-500 mg or more API), the composition comprises the lactic acid salt of the compound of formula I in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the formulation, from 55% to 75% by weight based on the total weight of the formulation, or from 60% to 70% by weight based on the total weight of the formulation.

[0083] In some formulations the composition comprises the lactic acid salt of the compound of formula I in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the formulation; the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 0% to 50% of the total weight of the formulation, magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, and the starch in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation. In some such embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 55% to 75% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 5% to 40% of the total weight of the formulation, and the starch in an amount ranging from 15% to 30% by weight based on the total weight of the formulation. In other such embodiments, the formulation includes the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 60% to 70% by weight based on the total weight of the formulation and the cellulose in an amount ranging from 5% to 25% of the total weight of the formulation.

[0084] In some formulations, the formulation comprises, consists essentially of, or consists of the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the formulation; the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 0% to 50% of the total weight of the formulation, magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, and the lactose in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation. In

30

some such embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 55% to 75% by weight based on the total weight of the formulation and the cellulose in an amount ranging from 5% to 40% of the total weight of the formulation. In other such embodiments, the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 60% to 70% by weight based on the total weight of the formulation and the cellulose in an amount ranging from 5% to 40% of the total weight of the formulation.

[0085] In some formulations, the formulation further includes an antioxidant, a chelating agent, ascorbic acid, a reducing sugar, or a mixture of any two or more thereof. Suitable anti-oxidants for oral and other formulations include ascorbic acid at, e.g., 0.01 to 0.1 wt %, sodium bisulfite at, e.g., up to 0.65 mg/unit dose, cysteine hydrochloride at, e.g., up to 16 mg/unit dose, methionine, and sodium metabisulfite at, e.g., 0.01 to 0.1 wt %. Other suitable antioxidants for oral and other formulations are reducing sugars containing ketone or aldehyde groups such as fructose, glucose, arabinose and maltose at, e.g., 1 to 55 wt %. Suitable chelating agents include ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and salts thereof such as calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid (edetate calcium disodium) and tetrasodium ethylenediaminetetraacetic acid (edetate tetrasodium) at, e.g., 0.005 to 0.1 wt %, and sodium citrate at, e.g., 0.3 to 2 wt %.

[0086] Pharmaceutical formulations disclosed herein are stable. For example, the amount of degradants of the compound of formula I in formulations of the invention is typically less than 10% by weight based on the total weight of the formulation after storage of the formulation for three months at 40°C and 75% room humidity. In some embodiments, the amount of degradants is less than 8%, less than 5%, less than 4%, less than 3%, less than 2% or even less than 1% by weight based on the total weight of the formulation after storage of the formulation for three months at 40°C and 75% room humidity.

[0087] The invention also provides pharmaceutical packaging containers. In one embodiment, a packaging container includes a storage vessel comprising two or more capsules or tablets, the capsules or tablets comprising the pharmaceutical formulation of any of the embodiments herein. In some such embodiments a plurality of the capsules or tablets comprise the pharmaceutical formulation of any of

31

the embodiments. In some such embodiments, the storage vessel comprises high density polyethylene (HDPE). In some such embodiments, the storage vessel includes a rayon or cotton coil and in some embodiments includes a heat induction seal. In other embodiments the storage vessel comprises high density polyethylene without a rayon coil, but with a heat induction seal. In other embodiments, the invention provides a pharmaceutical packaging container that includes a blister package such as an Al-Al blister package, or a polyvinyl chloride (PVC) package, or a polyvinylidene chloride (PVDC) package, or an Aclar® package. The blister package comprises at least one capsule or tablet that includes a pharmaceutical formulation of any of the embodiments described herein.

[0088] In other aspects, the invention may provide for coating a tablet or capsule of the present invention with a coating material such as sugar, cellulose polymer, polymethacrylate polymer. Exemplary cellulose polymer coating agents include but are not limited to methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, and ethylcellulose. Suitable polymethacrylate polymer coating agents include but are not limited to methacrylic acid copolymers such as poly(methacrylic acid-methyl methacrylate) and poly(methacrylic acid-ethyl acrylate); ammonio methacrylate copolymer such as poly(ethyl acrylate-methylmethacrylate-trimethylammonioethyl methacrylate chloride); and poly(ethyl acrylate-methyl methacrylate). Other coating materials that may be used include those sold under the tradenames Opadry®, Surelease®, Aquacoat®, and Eudragit®. Another aspect of the invention may include coating a tablet with gelatin or encapsulating a tablet within a gelatin sheath.

[0089] In other aspects, the invention provides for the coating material to contain a pharmaceutically acceptable coloring agent. In yet another aspect of the invention, the coating material may contain a pharmaceutically acceptable opacifier. Suitable opacifiers may include titanium dioxide or talc.

[0090] In one aspect, the invention provides a method for producing a pharmaceutical formulation. The method includes: (a) blending a first mixture to provide a first blended mixture, the first mixture comprising: (i) a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the



compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof, and (ii) at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose; lactose, starch, or a mixture thereof; povidone; silicon dioxide or talc; a pharmaceutically acceptable lubricant; and an ingredient selected from crospovidone, croscarmellose sodium, or sodium starch glycolate. In some such embodiments, the compound of formula I is blended with (i) cellulose; (ii) silicon dioxide; and (iii), an ingredient selected from crospovidone, starch, or lactose. The method may further include (b) blending stearic acid, a salt of stearic acid, or a mixture thereof with the first blended mixture to provide a second blended mixture, and/or (c) forming at least one capsule or at least one tablet from the second blended mixture.

[0091] In another aspect, the invention provides a method for producing a pharmaceutical formulation. The method includes: (a) blending a mixture of ingredients to provide a first blended mixture. The first blended mixture includes: (i) a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof, (ii) at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose; starch; lactose; and povidone; (iii) at least one ingredient selected from the consisting of crospovidone; croscarmellose sodium; and sodium starch glycolate; a granulating fluid selected from the group consisting of aqueous acid; alcohol; aqueous alcohol, or a mixture of any two or more thereof. For example, the granulation fluid of the method may be water or aqueous hydrochloric acid. The method also includes (b) removing the granulating fluid, e.g., by drying. The method also includes (c) producing a second blended mixture by blending the first blended mixture with at least one additional ingredient selected from the group consisting of: (i) crospovidone, croscarmellose sodium, or sodium starch glycolate; (ii) stearic acid or a salt of stearic acid; and (iii) silicon dioxide or talc. Steps (a), (b) and (c) may be performed sequentially or simultaneously, or step (c) may be performed prior to step (b). The method may also include (d) forming at least one capsule or at least one tablet from the second blended mixture.

[0092] Methods of producing the pharmaceutical formations disclosed herein may include the use of various equipment well known to those of skill in the art.

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

30

Suitable equipment includes a fluidized bed granulator equipped with a bottom spray, a top spray, or a tangential spray mechanism; a high shear granulator; a low shear granulator; a roller compactor; a sizer; a capsule filler, and/or a tablet press. Thus, for example, fluid bed granulators that may be used are those available from Niro Pharma Systems such as the Sirocco®, Multi-processor®, MP-Micro®, STREA-1®, MP-1 Multi-processor®, as well as fluid bed granulator/dryer/coater available from Glatt; high-shear granulators available from Niro Pharma Systems such as the Collette Gral®, UltimaGral®, PMA Pharma Matrix®, from Böhle such as the Böhle mini granulator, and from Glatt Air Techniques such as the Glatt-Powrex Vertical Granulator; low-shear granulators such as the V-Blender and Hobart mixer/granulator; and roller compactors from Fitzpatrick Chilsonators, the Gerteis Micro-, Mini-, and Macro-pactors, and the Vector TFC Roller Compactor; sizing equipment is available as the Quadro from Comil, the Hammer mill from Fitzpatrick Chilsonators, and an oscillator available from several vendors; capsule fillers from MG2 (MG), Bosch (GKF), and IMA (Zanasi); and/or a tablet press such as that from Manesty, Fette, and Courtoy.

**[0093]** In some embodiments of the method, the total mass of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the pharmaceutically acceptable salt of the compound, the pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or the mixture thereof in the capsule or tablet ranges from 25 mg to 500 mg.

**[0094]** In some embodiments, the second blended mixture comprises a lactic acid salt of the compound of formula I. In other embodiments, the second blended mixture comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 10% to 50% by weight based on the total weight of the second blended mixture, in an amount ranging from 20% to 45% by weight based on the total weight of the second blended mixture, or in an amount ranging from 30% to 40% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

**[0095]** In some embodiments of the method for producing a pharmaceutical formulation, the cellulose is microcrystalline cellulose. In some embodiments, the starch is pregelatinized starch.

**[0096]** In some methods, the second blended mixture comprises the cellulose in an amount ranging from 10% to 70% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In some such embodiments, the second blended mixture comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 50% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the second blended mixture comprises crospovidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In some embodiments, the second blended mixture comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 50% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the second blended mixture comprises starch or lactose in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

**[0097]** In some methods, the second blended mixture comprises the starch in an amount ranging from 20% to 40% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the starch is partially pregelatinized starch.

**[0098]** In some methods, the second blended mixture comprises the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In other embodiments, the silicon dioxide is present in amounts ranging from 0.2% to 5%, from 0.4% to 4%, from 0.5% to 2%, from 0.75% to 1.25%, or from 0.8% to 1.2% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In some embodiments, the silicon dioxide is present in an amount of about 1% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

**[0099]** In some methods, the second blended mixture comprises a salt of stearic acid such as magnesium stearate. For example, in some methods magnesium stearate is present in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In other embodiments, the stearate is present in amounts ranging from 0.2% to 5%, from 0.4% to 4%, from 0.5% to 1.5%, from 0.75% to 1.25%, or from 0.8% to 1.2% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In some embodiments, the stearate is present in an amount of about 1% or 1% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

**[0100]** In some methods, the second blended mixture comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the second blended mixture, in an amount ranging from 55% to 75% by weight based on the total weight of the second blended mixture, or in an amount ranging from 60% to 70% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

**[0101]** In some such methods, the silicon dioxide is present in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In other such methods the cellulose is present in an amount ranging from 20% to 45% of the total weight of the second blended mixture. In still other such methods the magnesium stearate is present in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In other such methods the second blended mixture further includes crospovidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the second blended mixture. In other such embodiments of the methods, the second blended mixture comprises silicon dioxide in an amount ranging from 0.5% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture, the cellulose in an amount ranging from 20% to 45% of the total weight of the second blended mixture, the magnesium stearate in an amount ranging from 0.5% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the crospovidone in an amount ranging from 2% to 4% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

**[0102]** The invention also provides a method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject. The methods include administering the formulation according to any of the embodiments to the subject. In some such embodiments, the formulation comprises a capsule or tablet. Suitable subjects include mammals such as rats, mice, monkeys and other primates, dogs, cats, cattle, horses, pigs, sheep, and the like. In some embodiments, the subject is a human, and in some such embodiments is a human cancer patient. In some embodiments, the formulation is delivered orally as a capsule or tablet to a patient such as a human cancer patient.

**[0103]** The formulation may be administered in an amount sufficient to provide a  $C_{max}$  of about 20 to 4000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the

compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 40 to 8000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood. In some embodiments, the amount administered is sufficient to provide a  $C_{max}$  of about 35 to 2000 ng/mL in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 70 to 4000 ng/mL in the subject's blood, a  $C_{max}$  of about 50 to 500 ng/mL in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 100 to 1000 ng/mL in the subject's blood, a  $C_{max}$  of about 50 to 250 ng/mL in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 100 to 500 ng/mL in the subject's blood, a  $C_{max}$  of about 75 to 150 ng/mL in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 150 to 300 ng/mL in the subject's blood, a  $C_{max}$  of about 100 to 2000 ng/mL in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 200 to 4000 ng/mL in the subject's blood, or a  $C_{max}$  of 100 to 1000 ng/mL in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 200 to 2000 ng/mL in the subject's blood.

[0104] The formulation may also administered in an amount sufficient to provide about 10 to 2,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma 24 hours after administration or about 20 to 4,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood 24 hours after administration. In some embodiments, the amount administered is sufficient to provide about 20 to 1,000 ng/mL in the subject's plasma 24 hours after administration or about 40 to 2,000 ng/mL in the subject's blood 24 hours after administration, about 40 to 500 ng/mL in the subject's plasma 24 hours after administration or about 80 to 1,000 ng/mL in the subject's blood 24 hours after administration, or about 40 to 250 ng/mL in the subject's plasma 24 hours after administration or about 80 to 500 ng/mL in the subject's blood 24 hours after administration.

[0105] The formulation may yet also be administered in an amount sufficient to provide to provide an AUC of about 500 to 60,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or

about 750 to 120,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood. In other such embodiments, the amount administered is sufficient to provide an AUC of about 1,000 to 30,000 ng\*h/mL in the subject's plasma or about 1,500 to 60,000 ng\*h/mL in the subject's blood. In other such embodiments, the AUC is about 2,000 to 15,000 ng\*h/mL in the subject's plasma or about 3,000 to 30,000 ng\*h/mL in the subject's blood.

[0106] The formulations of the invention may be in a capsule or tablet sufficient to provide at least one of

(a) a  $C_{max}$  of about 20 to 4000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in a subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 40 to 8000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood after administration to the subject,

(b) about 10 to 2,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in a subject's plasma 24 hours after administration or about 20 to 4,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood 24 hours after administration to the subject, or

(c) an AUC of about 500 to 60,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in a subject's plasma or about 750 to 120,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood after administration to the subject.

[0107] The formulations may also be in a capsule or tablet sufficient to provide at least one of

(a) a  $C_{max}$  of about 50 to 500 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 100 to 1000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood after administration,

(b) about 20 to 1,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma 24 hours after administration or about 40 to 2,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood 24 hours after administration, or

(c) an AUC of about 1,000 to 30,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or about 1,500 to 60,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood after administration.

[0108] The formulations may still further be in a capsule or tablet sufficient to provide at least one of

(a) a  $C_{max}$  of about 50 to 250 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 100 to 500 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood after administration,

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

4d

(b) about 40 to 500 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma 24 hours after administration or about 80 to 1,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood 24 hours after administration, or

(c) an AUC of about 2,000 to 15,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or about 3,000 to 30,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood after administration.

[0109] The formulations may still also be in a capsule or tablet sufficient to provide at least one of

(a) a  $C_{max}$  of about 75 to 150 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 150 to 300 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood after administration, or

(b) about 40 to 250 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma 24 hours after administration or about 80 to 500 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood 24 hours after administration.

[0110] In some embodiments, each unit dose of the formulation is sufficient to provide a  $C_{max}$  of about 100 to 2000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of



the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 200 to 4000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood; or a  $C_{max}$  of 100 to 1000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 200 to 2000 ng/mL of the compound in the subject's blood after administration.

[0111] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the formulation is administered once, twice, three times, or four times daily.

[0112] The amount of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof administered to the subject may range from 0.25 to 30 mg/kg body weight of the subject. In other embodiments, the amount administered to the subject may range from about 25 to 1500 mg/subject per day, from about 100 to 1000 mg/subject per day, or from about 200 to 500 mg/subject per day.

[0113] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the cancer to be treated is selected from prostate, colorectal, breast, multiple myeloma, pancreatic, small cell carcinoma, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, myelo-proliferative disease, nonsmall cell lung, small cell lung, chronic lymphoid leukemia, sarcoma, melanoma, lymphoma, thyroid, neuroendocrine, renal cell, gastric, gastrointestinal stromal, glioma, brain, refractory multiple myeloma, or bladder cancer. In some embodiments, the cancer has metastasized.

[0114] In some embodiments of the method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, the method further includes administering the formulation as part of a treatment cycle, wherein the treatment cycle comprises administering the formulation daily for 7, 14, 21, or 28 days, followed by 7 or 14 days without administration of the formulation. In some such embodiments, the treatment cycle comprises administering the amount of the compound daily for 7 days, followed

by 7 days without administration of the compound. In some such embodiments, the treatment cycle is repeated one or more times.

[0115] Ingredients in addition those described herein may be included in the formulations of the present invention. Such additional or alternative ingredients are described, for example, in "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), which is incorporated herein by reference. Such additional or alternative ingredients include, but are not limited to: methylcellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxyethylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, ethylcellulose, sodium lauryl sulfate, cab-o-sil, Avicel PH, poly(ethyl acrylate-methyl methacrylate), methacrylic acid copolymers such as but not limited to poly(methacrylic acid-methyl methacrylate) and poly(methacrylic acid-ethyl methacrylate), and aminomethacrylate copolymers such as but not limited to poly(ethyl acrylate-methylmethacrylate-trimethylammonioethyl methacrylate chloride).

[0116] The formulations of the invention may be designed for to be short-acting, fast-releasing, long-acting, and sustained-releasing. Thus, the pharmaceutical formulations may also be formulated for controlled release or for slow release.

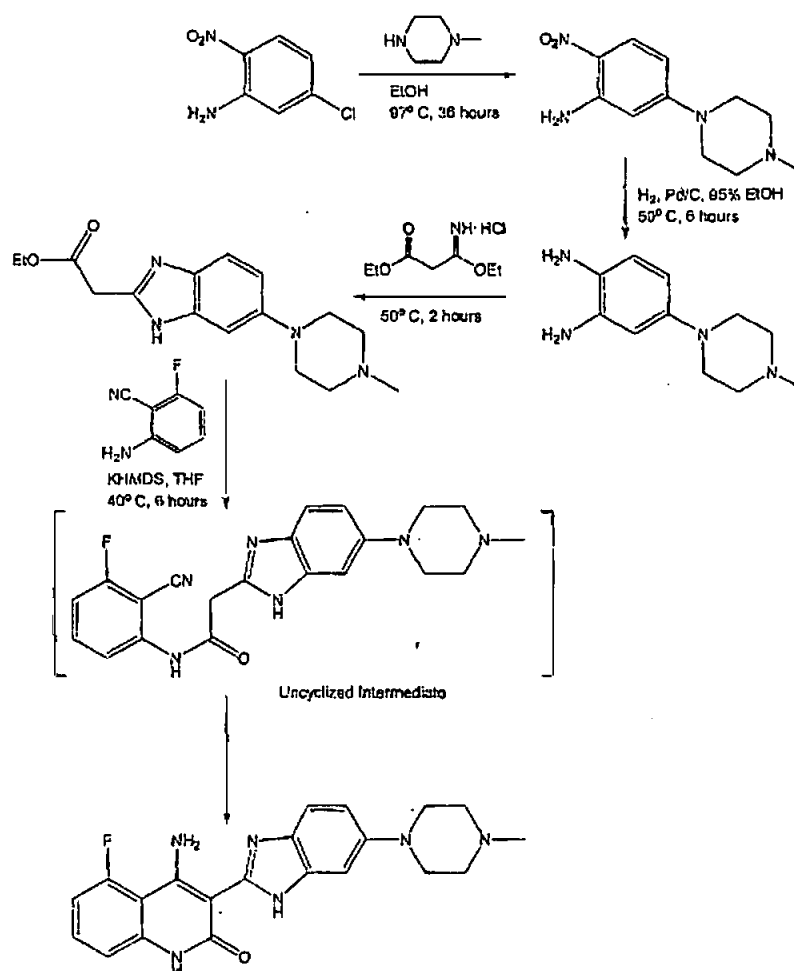
[0117] A therapeutically effective dose refers to that amount of the compound that results in amelioration of symptoms. Specific dosages may be adjusted depending on conditions of disease, the age, body weight, general health conditions, sex, diet of the subject, dose intervals, administration routes, excretion rate, and combinations of drugs. Any of the above dosage forms containing effective amounts are well within the bounds of routine experimentation and therefore, well within the scope of the instant invention. A therapeutically effective dose may vary depending upon the route of administration and dosage form. The preferred compound or compounds of the instant invention is a formulation that exhibits a high therapeutic index. The therapeutic index is the dose ratio between toxic and therapeutic effects which can be expressed as the ratio between LD<sub>50</sub> and ED<sub>50</sub>. The LD<sub>50</sub> is the dose lethal to 50% of the population and the ED<sub>50</sub> is the dose therapeutically effective in 50% of the population. The LD<sub>50</sub> and ED<sub>50</sub> are determined by standard pharmaceutical procedures in animal cell cultures or experimental animals.

[0118] An RTK disorder, or RTK-mediated disease, which may be treated by those methods provided, include any biological disorder or disease in which an RTK is implicated, or which inhibition of and RTK potentiates a biochemical pathway that is defective in the disorder or disease state. Examples of such diseases are cancers such as prostate, colorectal, breast, multiple myeloma, pancreatic, small cell carcinoma, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, or myeloproliferative disease.

[0119] Scheme 1 depicts one exemplary synthetic route for the synthesis of a compound used in the formulations of the present invention and should not be interpreted to limit the invention in any manner.

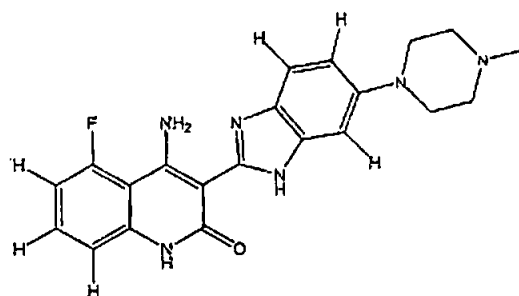
[0120] In any formulation, method, or packaging of the present invention it is contemplated where capsules are so provided, tablets may also be provided and where tablets are so provided, capsules may also be provided.

Scheme 1

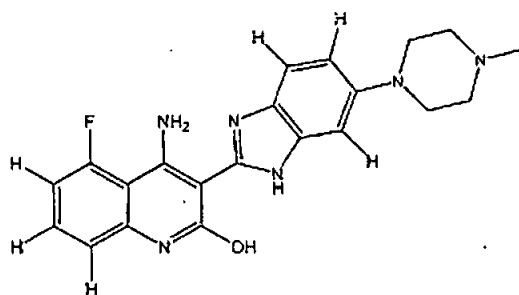


[0121] It should be understood that the organic compounds according to the invention may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the chemical structures within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms at a time, it should be understood that the invention encompasses any tautomeric form of the drawn structure. For example, the compound having the formula I is shown below with one tautomer, Tautomer Ia:

un

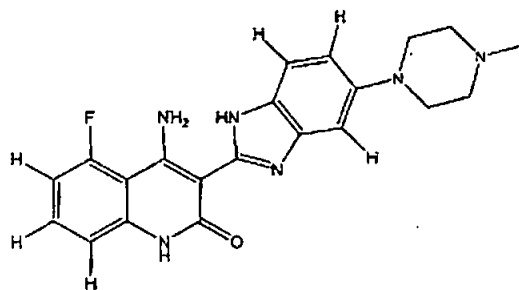


I

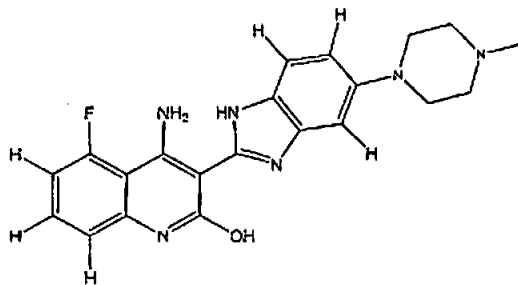


Tautomer Ia

Other tautomers of the compound having the formula I, Tautomer Ib and Tautomer Ic, are shown below:



Tautomer Ib



Tautomer Ic

[0122] The present invention, thus generally described, will be understood more readily by reference to the following examples, which are provided by way of illustration and are not intended to be limiting of the present invention.

2/15

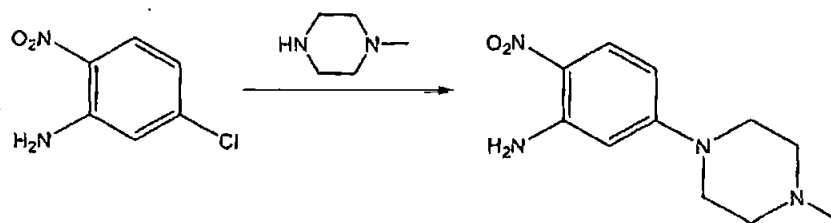
## EXAMPLES

[0123] The following abbreviations are used in the Examples:

|                   |                                        |
|-------------------|----------------------------------------|
| EtOH:             | Ethanol                                |
| H <sub>2</sub> O: | Water                                  |
| HCl:              | Hydrochloric acid                      |
| HPLC:             | High Performance Liquid Chromatography |
| KHMDS:            | Potassium bis(trimethylsilyl)amide     |
| LiHMDS:           | Lithium bis(trimethylsilyl)amide       |
| NaHMDS:           | Sodium bis(trimethylsilyl)amide        |
| NaOH:             | Sodium hydroxide                       |
| N <sub>2</sub> :  | Nitrogen                               |
| TBME:             | t-Butyl methyl ether                   |
| THF:              | Tetrahydrofuran                        |

[0124] Nomenclature for the Example compounds was provided using ACD Name version 5.07 software (November 14, 2001) available from Advanced Chemistry Development, Inc., ChemInnovation NamExpert + Nomenclator™ brand software available from ChemInnovation Software, Inc., and AutoNom version 2.2 available in the ChemOffice® Ultra software package version 7.0 available from CambridgeSoft Corporation (Cambridge, MA). Some of the compounds and starting materials were named using standard IUPAC nomenclature.

[0125] Various starting materials may be obtained from commercial sources and prepared by methods known to one of skill in the art.

Example 1**Synthesis of 5-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline****Procedure A**

[0126] 5-Chloro-2-nitroaniline (500 g, 2.898 mol) and 1-methyl piperazine (871 g, 8.693 mol) were placed in a 2000 mL flask fitted with a condenser and purged with N<sub>2</sub>. The flask was placed in an oil bath at 100°C and heated until the 5-chloro-2-nitroaniline was completely reacted (typically overnight) as determined by HPLC.

After HPLC confirmed the disappearance of the 5-chloro-2-nitroaniline, the reaction mixture was poured directly (still warm) into 2500 mL of room temperature water with mechanical stirring. The resulting mixture was stirred until it reached room temperature and then it was filtered. The yellow solid thus obtained was added to 1000 mL of water and stirred for 30 minutes. The resulting mixture was filtered, and the resulting solid was washed with TBME (500 mL, 2X) and then was dried under vacuum for one hour using a rubber dam. The resulting solid was transferred to a drying tray and dried in a vacuum oven at 50°C to a constant weight to yield 670 g (97.8%) of the title compound as a yellow powder.

#### Procedure B

[0127] 5-Chloro-2-nitroaniline (308.2 g, 1.79 mol) was added to a 4-neck 5000 mL round bottom flask fitted with an overhead stirrer, condenser, gas inlet, addition funnel, and thermometer probe. The flask was then purged with N<sub>2</sub>. 1-Methylpiperazine (758.1 g, 840 mL, 7.57 mol) and 200 proof ethanol (508 mL) were added to the reaction flask with stirring. The flask was again purged with N<sub>2</sub>, and the reaction was maintained under N<sub>2</sub>. The flask was heated in a heating mantle to an internal temperature of 97°C (+/- 5°C) and maintained at that temperature until the reaction was complete (typically about 40 hours) as determined by HPLC. After the reaction was complete, heating was discontinued and the reaction was cooled to an internal temperature of about 20°C to 25°C with stirring, and the reaction was stirred for 2 to 3 hours. Seed crystals (0.20 g, 0.85 mmol) of 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline were added to the reaction mixture unless precipitation had already occurred. Water (2,450 mL) was added to the stirred reaction mixture over a period of about one hour while the internal temperature was maintained at a temperature ranging from about 20°C to 30°C. After the addition of water was complete, the resulting mixture was stirred for about one hour at a temperature of 20°C to 30°C. The resulting mixture was then filtered, and the flask and filter cake were washed with water (3 x 2.56 L). The golden yellow solid product was dried to a constant weight of 416 g (98.6% yield) under vacuum at about 50°C in a vacuum oven.

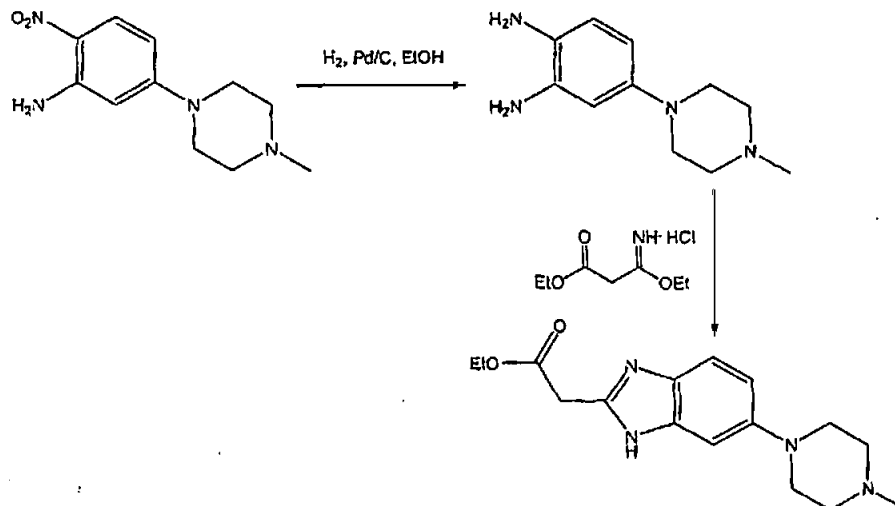
#### Procedure C

[0128] 5-Chloro-2-nitroaniline (401 g, 2.32 mol) was added to a 4-neck 12 L round bottom flask fitted with an overhead stirrer, condenser, gas inlet, addition

V27

funnel, and thermometer probe. The flask was then purged with N<sub>2</sub>. 1-Methylpiperazine (977 g, 1.08 L, 9.75 mol) and 100% ethanol (650 mL) were added to the reaction flask with stirring. The flask was again purged with N<sub>2</sub>, and the reaction was maintained under N<sub>2</sub>. The flask was heated in a heating mantle to an internal temperature of 97°C (+/- 5°C) and maintained at that temperature until the reaction was complete (typically about 40 hours) as determined by HPLC. After the reaction was complete, heating was discontinued and the reaction was cooled to an internal temperature of about 80°C with stirring, and water (3.15 L) was added to the mixture via an addition funnel over the period of 1 hour while the internal temperature was maintained at 82°C (+/- 3°C). After water addition was complete, heating was discontinued and the reaction mixture was allowed to cool over a period of no less than 4 hours to an internal temperature of 20-25°C. The reaction mixture was then stirred for an additional hour at an internal temperature of 20-30°C. The resulting mixture was then filtered, and the flask and filter cake were washed with water (1 x 1 L), 50% ethanol (1 x 1L), and 95% ethanol (1 x 1L). The golden yellow solid product was placed in a drying pan and dried to a constant weight of 546 g (99% yield) under vacuum at about 50°C in a vacuum oven.



**Example 2****Synthesis of [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester****Procedure A**

[0129] A 5000 mL, 4-neck flask was fitted with a stirrer, thermometer, condenser, and gas inlet/outlet. The equipped flask was charged with 265.7 g (1.12 mol, 1.0 eq) of 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline and 2125 mL of 200 proof EtOH. The resulting solution was purged with  $\text{N}_2$  for 15 minutes. Next, 20.0 g of 5% Pd/C (50%  $\text{H}_2\text{O}$  w/w) was added. The reaction was vigorously stirred at 40-50°C (internal temperature) while  $\text{H}_2$  was bubbled through the mixture. The reaction was monitored hourly for the disappearance of 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline by HPLC. The typical reaction time was 6 hours.

[0130] After all the 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline had disappeared from the reaction, the solution was purged with  $\text{N}_2$  for 15 minutes. Next, 440.0 g (2.25 mol) of ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride was added as a solid. The reaction was stirred at 40-50°C (internal temperature) until the reaction was complete. The reaction was monitored by following the disappearance of the diamino compound by HPLC. The typical reaction time was 1-2 hours. After the reaction was complete, it was cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite filtering material. The Celite filtering material was washed with absolute EtOH (2 x 250 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure providing a thick brown/orange oil. The resulting oil was taken up in 850 mL of a

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

22

0.37% HCl solution. Solid NaOH (25 g) was then added in one portion, and a precipitate formed. The resulting mixture was stirred for 1 hour and then filtered. The solid was washed with H<sub>2</sub>O (2 x 400 mL) and dried at 50°C in a vacuum oven providing 251.7 g (74.1%) of [6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester as a pale yellow powder.

#### Procedure B

[0131] A 5000 mL, 4-neck jacketed flask was fitted with a mechanical stirrer, condenser, temperature probe, gas inlet, and oil bubbler. The equipped flask was charged with 300 g (1.27 mol) of 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline and 2400 mL of 200 proof EtOH (the reaction may be and has been conducted with 95% ethanol and it is not necessary to use 200 proof ethanol for this reaction). The resulting solution was stirred and purged with N<sub>2</sub> for 15 minutes. Next, 22.7 g of 5% Pd/C (50% H<sub>2</sub>O w/w) was added to the reaction flask. The reaction vessel was purged with N<sub>2</sub> for 15 minutes. After purging with N<sub>2</sub>, the reaction vessel was purged with H<sub>2</sub> by maintaining a slow, but constant flow of H<sub>2</sub> through the flask. The reaction was stirred at 45-55°C (internal temperature) while H<sub>2</sub> was bubbled through the mixture until the 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline was completely consumed as determined by HPLC. The typical reaction time was 6 hours.

[0132] After all the 5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-nitroaniline had disappeared from the reaction, the solution was purged with N<sub>2</sub> for 15 minutes. The diamine intermediate is air sensitive so care was taken to avoid exposure to air. 500 g (2.56 mol) of ethyl 3-ethoxy-3-iminopropanoate hydrochloride was added to the reaction mixture over a period of about 30 minutes. The reaction was stirred at 45-55°C (internal temperature) under N<sub>2</sub> until the diamine was completely consumed as determined by HPLC. The typical reaction time was about 2 hours. After the reaction was complete, the reaction was filtered while warm through a pad of Celite. The reaction flask and Celite were then washed with 200 proof EtOH (3 x 285 mL). The filtrates were combined in a 5000 mL flask, and about 3300 mL of ethanol was removed under vacuum producing an orange oil. Water (530 mL) and then 1M HCL (350 mL) were added to the resulting oil, and the resulting mixture was stirred. The resulting solution was vigorously stirred while 30% NaOH (200 mL) was added over a period of about 20 minutes maintaining the internal temperature at about 25-30°C

while the pH was brought to between 9 and 10. The resulting suspension was stirred for about 4 hours while maintaining the internal temperature at about 20-25°C. The resulting mixture was filtered, and the filter cake was washed with H<sub>2</sub>O (3 x 300 mL). The collected solid was dried to a constant weight at 50°C under vacuum in a vacuum oven providing 345.9 g (90.1%) of [6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzoimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester as a pale yellow powder. In an alternative work up procedure, the filtrates were combined and the ethanol was removed under vacuum until at least about 90% had been removed. Water at a neutral pH was then added to the resulting oil, and the solution was cooled to about 0°C. An aqueous 20% NaOH solution was then added slowly with rapid stirring to bring the pH up to 9.2 (read with pH meter). The resulting mixture was then filtered and dried as described above. The alternative work up procedure provided the light tan to light yellow product in yields as high as 97%.

5

### Example 3

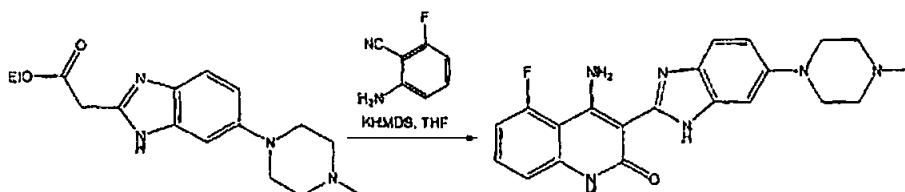
#### Method for Reducing Water Content of [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester

[0133] [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester (120.7 grams) that had been previously worked up and dried to a water content of about 8-9% H<sub>2</sub>O was placed in a 2000 mL round bottom flask and dissolved in absolute ethanol (500 mL). The amber solution was concentrated to a thick oil using a rotary evaporator with heating until all solvent was removed. The procedure was repeated two more times. The thick oil thus obtained was left in the flask and placed in a vacuum oven heated at 50°C overnight. Karl Fisher analysis results indicated a water content of 5.25%. The lowered water content obtained by this method provided increased yields in the procedure of Example 4. Other solvents such as toluene and THF may be used in place of the ethanol for this drying process.

### Example 4

#### Synthesis of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one

##### Procedure A



[0134] [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester (250 g, 820 mmol) (dried with ethanol as described above) was dissolved in THF (3800 mL) in a 5000 mL flask fitted with a condenser, mechanical stirrer, temperature probe, and purged with argon. 2-Amino-6-fluoro-benzonitrile (95.3 g, 700 mmol) was added to the solution, and the internal temperature was raised to 40°C. When all the solids had dissolved and the solution temperature had reached 40°C, solid KHMDS (376.2 g, 1890 mmol) was added over a period of 5 minutes. When addition of the potassium base was complete, a heterogeneous yellow solution was obtained, and the internal temperature had risen to 62°C. After a period of 60 minutes, the internal temperature decreased back to 40°C, and the reaction

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

was determined to be complete by HPLC (no starting material or uncyclized intermediate was present). The thick reaction mixture was then quenched by pouring it into H<sub>2</sub>O (6000 mL) and stirring the resulting mixture until it had reached room temperature. The mixture was then filtered, and the filter pad was washed with water (1000 mL 2X). The bright yellow solid was placed in a drying tray and dried in a vacuum oven at 50°C overnight providing 155.3 g (47.9%) of the desired 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one.

#### Procedure B

[0135] A 5000 mL 4-neck jacketed flask was equipped with a distillation apparatus, a temperature probe, a N<sub>2</sub> gas inlet, an addition funnel, and a mechanical stirrer. [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester (173.0 g, 570 mmol) was charged into the reactor, and the reactor was purged with N<sub>2</sub> for 15 minutes. Dry THF (2600 mL) was then charged into the flask with stirring. After all the solid had dissolved, solvent was removed by distillation (vacuum or atmospheric (the higher temperature helps to remove the water) using heat as necessary. After 1000 mL of solvent had been removed, distillation was stopped and the reaction was purged with N<sub>2</sub>. 1000 mL of dry THF was then added to the reaction vessel, and when all solid was dissolved, distillation (vacuum or atmospheric) was again conducted until another 1000 mL of solvent had been removed. This process of adding dry THF and solvent removal was repeated at least 4 times (on the 4<sup>th</sup> distillation, 60% of the solvent is removed instead of just 40% as in the first 3 distillations) after which a 1 mL sample was removed for Karl Fischer analysis to determine water content. If the analysis showed that the sample contained less than 0.20% water, then reaction was continued as described in the next paragraph. However, if the analysis showed more than 0.20% water, then the drying process described above was continued until a water content of less than 0.20% was achieved.

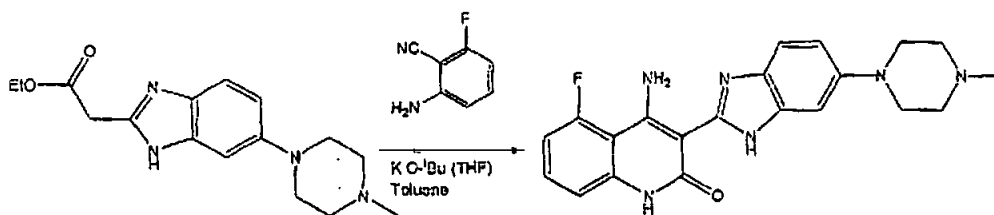
[0136] After a water content of less than or about 0.20% was achieved using the procedure described in the previous paragraph, the distillation apparatus was replaced with a reflux condenser, and the reaction was charged with 2-amino-6-fluoro-benzonitrile (66.2 g, 470 mmol) (in some procedures 0.95 equivalents is used). The reaction was then heated to an internal temperature of 38-42°C. When

53

the internal temperature had reached 38-42°C, KHMDS solution (1313 g, 1.32 mol, 20% KHMDS in THF) was added to the reaction via the addition funnel over a period of 5 minutes maintaining the internal temperature at about 38-50°C during the addition. When addition of the potassium base was complete, the reaction was stirred for 3.5 to 4.5 hours (in some examples it was stirred for 30 to 60 minutes and the reaction may be complete within that time) while maintaining the internal temperature at from 38-42°C. A sample of the reaction was then removed and analyzed by HPLC. If the reaction was not complete, additional KHMDS solution was added to the flask over a period of 5 minutes and the reaction was stirred at 38-42°C for 45-60 minutes (the amount of KHMDS solution added was determined by the following: If the IPC ratio is  $< 3.50$ , then 125 mL was added; if  $10.0 \geq \text{IPC ratio} \geq 3.50$ , then 56 mL was added; if  $20.0 \geq \text{IPC ratio} \geq 10$ , then 30 mL was added. The IPC ratio is equal to the area corresponding to 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one) divided by the area corresponding to the uncyclized intermediate). Once the reaction was complete (IPC ratio  $> 20$ ), the reactor was cooled to an internal temperature of 25-30°C, and water (350 mL) was charged into the reactor over a period of 15 minutes while maintaining the internal temperature at 25-35°C (in one alternative, the reaction is conducted at 40°C and water is added within 5 minutes. The quicker quench reduces the amount of impurity that forms over time). The reflux condenser was then replaced with a distillation apparatus and solvent was removed by distillation (vacuum or atmospheric) using heat as required. After 1500 mL of solvent had been removed, distillation was discontinued and the reaction was purged with N<sub>2</sub>. Water (1660 mL) was then added to the reaction flask while maintaining the internal temperature at 20-30°C. The reaction mixture was then stirred at 20-30°C for 30 minutes before cooling it to an internal temperature of 5-10°C and then stirring for 1 hour. The resulting suspension was filtered, and the flask and filter cake were washed with water (3 x 650 mL). The solid thus obtained was dried to a constant weight under vacuum at 50°C in a vacuum oven to provide 103.9 g (42.6% yield) of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one as a yellow powder.

SH

# Procedure C



[0137] [6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-acetic acid ethyl ester (608 g, 2.01 mol) (dried) and 2-amino-6-fluoro-benzonitrile (274 g, 2.01 mol) were charged into a 4-neck 12 L flask seated on a heating mantle and fitted with a condenser, mechanical stirrer, gas inlet, and temperature probe. The reaction vessel was purged with N<sub>2</sub>, and toluene (7.7 L) was charged into the reaction mixture while it was stirred. The reaction vessel was again purged with N<sub>2</sub> and maintained under N<sub>2</sub>. The internal temperature of the mixture was raised until a temperature of 63°C (+/- 3°C) was achieved. The internal temperature of the mixture was maintained at 63°C (+/- 3°C) while approximately 2.6 L of toluene was distilled from the flask under reduced pressure (380 +/- 10 torr, distilling head t = 40°C (+/- 10°C) (Karl Fischer analysis was used to check the water content in the mixture. If the water content was greater than 0.03%, then another 2.6 L of toluene was added and distillation was repeated. This process was repeated until a water content of less than 0.03% was achieved). After a water content of less than 0.03% was reached, heating was discontinued, and the reaction was cooled under N<sub>2</sub> to an internal temperature of 17-19°C. Potassium t-butoxide in THF (20% in THF; 3.39 kg, 6.04 moles potassium t-butoxide) was then added to the reaction under N<sub>2</sub> at a rate such that the internal temperature of the reaction was kept below 20°C. After addition of the potassium t-butoxide was complete, the reaction was stirred at an internal temperature of less than 20°C for 30 minutes. The temperature was then raised to 25°C, and the reaction was stirred for at least 1 hour. The temperature was then raised to 30°C, and the reaction was stirred for at least 30 minutes. The reaction was then monitored for completion using HPLC to check for consumption of the starting materials (typically in 2-3 hours, both starting materials were consumed (less than 0.5% by area % HPLC)). If the reaction was not complete after 2 hours, another 0.05 equivalents of potassium t-butoxide was added at a time, and the process was completed until HPLC showed that the reaction was complete. After

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

the reaction was complete, 650 mL of water was added to the stirred reaction mixture. The reaction was then warmed to an internal temperature of 50°C and the THF was distilled away (about 3 L by volume) under reduced pressure from the reaction mixture. Water (2.6 L) was then added dropwise to the reaction mixture using an addition funnel. The mixture was then cooled to room temperature and stirred for at least 1 hour. The mixture was then filtered, and the filter cake was washed with water (1.2 L), with 70% ethanol (1.2 L), and with 95% ethanol (1.2 L). The bright yellow solid was placed in a drying tray and dried in a vacuum oven at 50°C until a constant weight was obtained providing 674 g (85.4%) of the desired 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one.

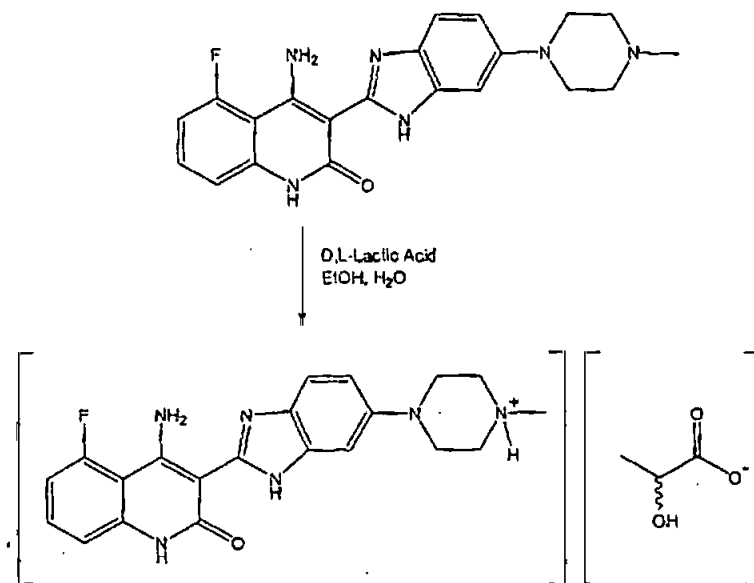
#### Example 5

##### **Purification of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one**

[0138] A 3000 mL 4-neck flask equipped with a condenser, temperature probe, N<sub>2</sub> gas inlet, and mechanical stirrer was placed in a heating mantle. The flask was then charged with 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (101.0 g, 0.26 mol), and the yellow solid was suspended in 95% ethanol (1000 mL) and stirred. In some cases an 8:1 solvent ratio is used. The suspension was then heated to a gentle reflux (temperature of about 76°C) with stirring over a period of about 1 hour. The reaction was then stirred for 45-75 minutes while refluxed. At this point, the heat was removed from the flask and the suspension was allowed to cool to a temperature of 25-30°C. The suspension was then filtered, and the filter pad was washed with water (2 x 500 mL). The yellow solid was then placed in a drying tray and dried in a vacuum oven at 50°C until a constant weight was obtained (typically 16 hours) to obtain 97.2 g (96.2%) of the purified product as a yellow powder.



56

**Example 6****Preparation of Lactic Acid salt of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one**

**[0139]** A 3000 mL 4-necked jacketed flask was fitted with a condenser, a temperature probe, a N<sub>2</sub> gas inlet, and a mechanical stirrer. The reaction vessel was purged with N<sub>2</sub> for at least 15 minutes and then charged with 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (484 g, 1.23 mol). A solution of D,L-Lactic acid (243.3 g, 1.72 mol of monomer-see the following paragraph), water (339 mL), and ethanol (1211 mL) was prepared and then charged to the reaction flask. Stirring was initiated at a medium rate, and the reaction was heated to an internal temperature of 68-72°C. The internal temperature of the reaction was maintained at 68-72°C for 15-45 minutes and then heating was discontinued. The resulting mixture was filtered through a 10-20 micron frit collecting the filtrate in a 12 L flask. The 12 L flask was equipped with an internal temperature probe, a reflux condenser, an addition funnel, a gas inlet an outlet, and an overhead stirrer. The filtrate was then stirred at a medium rate and heated to reflux (internal temperature of about 78°C). While maintaining a gentle reflux, ethanol (3,596 mL) was charged to the flask over a period of about 20 minutes. The reaction flask was then cooled to an internal temperature ranging from about 64-70°C within 15-25 minutes and this temperature was maintained for a period of about 30 minutes. The reactor was inspected for crystals. If no crystals were present, then crystals of the

PCT/US2006/045711

lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one (484 mg, 0.1 mole %) were added to the flask, and the reaction was stirred at 64-70°C for 30 minutes before again inspecting the flask for crystals. Once crystals were present, stirring was reduced to a low rate and the reaction was stirred at 64-70°C for an additional 90 minutes. The reaction was then cooled to about 0°C over a period of about 2 hours, and the resulting mixture was filtered through a 25-50 micron fritted filter. The reactor was washed with ethanol (484 mL) and stirred until the internal temperature was about 0°C. The cold ethanol was used to wash the filter cake, and this procedure was repeated 2 more times. The collected solid was dried to a constant weight at 50°C under vacuum in a vacuum oven yielding 510.7 g (85.7%) of the crystalline yellow lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one. This procedure provided Form A of the lactic acid salt of the compound. A rubber dam or inert conditions were typically used during the filtration process. While the dry solid did not appear to be very hygroscopic, the wet filter cake tends to pick up water and become sticky. Precautions were taken to avoid prolonged exposure of the wet filter cake to the atmosphere.

[0140] Commercial lactic acid generally contains about 8-12% w/w water, and contains dimers and trimers in addition to the monomeric lactic acid. The mole ratio of lactic acid dimer to monomer is generally about 1.0:4.7. Commercial grade lactic acid may be used in the process described in the preceding paragraph as the monolactate salt preferentially precipitates from the reaction mixture.

### Example 7

#### **X-Ray Analysis of Lactic Acid Salt, Form A**

##### Preliminary Crystallinity Studies

[0141] Preliminary XRPD (X-ray powder diffraction) analyses were carried out on a Shimadzu XRD-6000 X-ray powder diffractometer using Cu K $\alpha$  radiation. The instrument is equipped with a fine focus X-ray tube. The tube voltage and amperage were set to 40 kV and 40 mA, respectively. The divergence and scattering slits were set at 1° and the receiving slit was set at 0.15 mm. Diffracted radiation was detected by a NaI scintillation detector. A theta-two theta continuous scan at 3°/minute (0.4

PCT/US2006/045711

PCT/US2006/045711

58

seconds/0.02° step) from 2.5 to 40°C was used. 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid salt was found to exhibit a high degree of crystallinity and have a distinct powder X-ray diffraction.

Further XRPD Characterization of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one Lactic Acid, Form A

[0142] XRPD was carried out with a Philips X'Pert powder diffractometer (Copper K $\alpha$  radiation). Metallic sample holders of 0.4 or 0.8 mm depth were used (TTK type). Due to the high potency of the investigated drug substance, the sample holders were covered with a thin Kapton foil after preparation in a laminar flow bench. The wavelength of the CuK $\alpha$ 1 radiation is 1.54060 Å. The X-ray tube was operated at a voltage of 40 kV, and a current of 40 mA. A step size of 0.02°, and a counting time of 2.0 to 2.4 s per step were applied. Due to packing density of the powder in the sample holder, the recorded intensity may be variable, and a small amorphous background resulting from the Kapton foil is difficult to distinguish from any amorphous drug substance that might be present in a sample obtained from a crystallization experiment.

[0143] The XRPD pattern of Form A is provided in FIG. 1. Relatively prominent two-theta peaks were observed at about 5.7, about 11.3, about 12.4, about 15.3, about 15.9, about 17.0, about 19.1, about 19.7, about 20.5, about 20.9, about 22.8, about 23.4, about 23.7, about 24.7, about 25.0, about 25.9, about 26.9, and about 31.2 degrees.

Example 8

**Hygroscopicity of Form A**

[0144] Investigation of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one lactic acid, Form A, in a DVS experiment shows that below about 80% RH the investigated Form A is not hygroscopic (see Table 1). All DVS measurements were carried out at 2.5% relative humidity change per hour. However, exposure to RH conditions above 90% led to a significant water uptake, which was not completely reversible during the applied measurement time. Furthermore, the water uptake was not complete when at 4500 minutes the relative

humidity was scanned back from 95% to 50%. The results of the DVS measurement are shown in FIGS. 2 and 3.

[0145] **Table 1. Moisture Induced Weight Change in Salts of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methylpiperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one.**

| Salt Form        | Moisture induced % weight change |        |        |
|------------------|----------------------------------|--------|--------|
|                  | 55% RH                           | 85% RH | 95% RH |
| Lactate trial 1  | 0.61                             | 1.39   | 12.84  |
| Lactate trial 2  | 0.13                             | 0.42   | 2.76   |
| Lactate trial 3  | 0.08                             | 0.15   | 0.24   |
| Mesylate trial 1 | 1.88                             | 2.38   | 4.12   |
| Mesylate trial 2 | 6.32                             | 7.65   | 22.63  |
| Malate trial 1   | 0.64                             | 1.49   | 2.71   |
| Malate trial 2   | 0.16                             | 0.34   | 0.56   |
| Malate trial 3   | 0.08                             | 0.18   | 0.30   |

#### **Example 9**

##### **Formulations of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one**

[0146] Capsule formulations were prepared using the general method shown in FIG. 2. The lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one was prepared as described above and the anhydrous crystalline form was preferably used to prepare the formulations described herein (Form A). Excipients used in the formulations include lactose monohydrate (e.g., FAST FLO #316, from Foremost Whey Products and DMV Corp.), microcrystalline cellulose (e.g., AVICEL 101, from FMC Corp.), Partially pregelatinized starch (e.g., STARCH 1500, from Colorcon, Inc.), povidone (from ISP or Base), crospovidone (e.g., POLYPLASDONE XL, from ISP), silicon dioxide (e.g., SYLOID 244FP, from Grace Davison, or Cabot), and magnesium stearate (e.g., from Mallinckrodt).

[0147] Twelve capsule formulations (Compositions 1-12) were prepared having the weight percent amounts of ingredients shown in Table 2. The capsules were adjusted to have 15 mg of API (compound of formula I) each. Three additional formulations were prepared on a scale of about 1.5 kg at two different strengths (25 mg and 100 mg (Composition 13), and 30 mg and 100 mg (Compositions 14 and 15)). The ingredients and quantities used to prepare the compositions are shown in Tables 3-5.

[0148] Briefly, each of the ingredients except the magnesium stearate were combined and premixed prior to milling. After milling and blending, magnesium stearate was added and the mixture was blended a second time. After blending with the added magnesium stearate, the compositions were encapsulated to provide the 25 mg, 30 mg, and 100 mg compositions. For the 25 and 30 mg composition levels, size 2 Swedish orange opaque capsules were used, and for the 100 mg compositions size 0 grey opaque gelatin (CS, Capsugel) or HPMC (QUALI-V, Shanogi) capsules were used. The same or a similar procedure may be used to prepare capsules other than the sizes shown in Tables 2-5. For example, the same procedure may be used to prepare capsules of 25 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, and 500 mg by simply adjusting the appropriate capsule size and the amount of the ingredients in the composition as will be apparent to those of skill in the art.

[0149] The stability of each formulation shown in Table 2 was evaluated over 3 months while storing the formulations at 40°C/75% room humidity. Impurities and degradants were found to be less than 0.6% for all formulations over this time and were less than 0.4% for most formulations.

**Table 2. Dry Blend Formulations**

| Comp. ID No. | Capsule Type | (% w/w) |    |     |    |                  |     |     |
|--------------|--------------|---------|----|-----|----|------------------|-----|-----|
|              |              | Lactoso | CP | SLS | PS | SiO <sub>2</sub> | MCC | API |
| 1            | G            | 0       | 4  | 1   | 30 | 0                | 30  | 35  |
| 2            | G            | 0       | 0  | 1   | 30 | 1                | 0   | 68  |
| 3            | H            | 30      | 0  | 1   | 30 | 0                | 30  | 9   |
| 4            | G            | 30      | 0  | 1   | 0  | 0                | 0   | 69  |
| 5            | G            | 0       | 4  | 0   | 0  | 0                | 30  | 66  |
| 6            | G            | 30      | 4  | 0   | 30 | 1                | 0   | 35  |
| 7            | H            | 30      | 4  | 1   | 0  | 1                | 30  | 34  |
| 8            | H            | 0       | 4  | 1   | 0  | 1                | 0   | 94  |
| 9            | H            | 0       | 0  | 0   | 0  | 0                | 0   | 100 |
| 10           | H            | 0       | 0  | 0   | 30 | 1                | 30  | 39  |
| 11           | G            | 30      | 0  | 0   | 0  | 1                | 30  | 39  |
| 12           | H            | 30      | 4  | 0   | 30 | 0                | 0   | 36  |

G = Hard Gelatin capsule; H = Hydroxymethylpropyl cellulose capsule  
 PS = Partially Pregelatinized Starch  
 CP = Crospovidone  
 SLS = Sodium lauryl sulfate  
 MCC = Microcrystalline cellulose  
 API = Compound of formula I

[0150] Based on these results, three additional formulations (compositions 13-15) were prepared as described above. Each composition was found to have desirable stability and dissolution properties as shown in Tables 6-15. Therefore, various embodiments include any of the compositions described herein. No degradation products were detected in any of the formulations. Each of compositions 13-15 had excellent dissolution characteristics. For example, 80 % of composition 1 was dissolved in 10 minutes, 85% of composition 2 was dissolved in 10 minutes, and 85% of composition 3 was dissolved in 20 minutes. These are all well within standards imposed by the Food and Drug Administration in which 85% must be dissolved within 45 minutes. In some embodiments, composition 14 is the formulation of choice. In other embodiments, composition 13 or composition 15 is the formulation of choice.

[0151] In-process testing was conducted to determine the uniformity of the blends, the particle size distribution (PSD) of the blend, and the bulk/tap density for all compositions. Three packaging configurations were used to store the capsules after preparation. In one configuration, capsules were stored in a high density polyethylene (HDPE) bottle with a rayon coil and a heat-induction seal. In a second configuration, capsules were stored in a HDPE bottle without a rayon coil, but with a heat-induction seal. In a third configuration, the capsules were stored in an Al-Al blister package. Stability testing was performed with respect to uniformity of the contents, the appearance, and dissolution properties. HPLC assays were also used to study stability of the capsule formulations.

[0152] Table 3. Capsule Composition 13.

| Ingredient                                                                                                  |         | 25 mg      | 100 mg     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|------------|
|                                                                                                             | % (w/w) | mg/capsule | mg/capsule |
| Lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one | 34.0    | 30.8       | 123.0      |
| Crospovidone                                                                                                | 4.0     | 3.6        | 14.5       |
| Silicon dioxide                                                                                             | 1.0     | 0.9        | 3.6        |
| Microcrystalline cellulose                                                                                  | 60.0    | 54.3       | 217.1      |
| Magnesium stearate                                                                                          | 1.0     | 0.9        | 3.6        |
| Total                                                                                                       | 100.0   | 90.4       | 361.8      |

[0153] Table 4. Capsule Composition 14.

| Ingredient                                                                                                  | % (w/w) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one | 38.0    |
| Partially Pregelatinized starch (Starch 1500)                                                               | 30.0    |
| Silicon dioxide                                                                                             | 1.0     |
| Microcrystalline cellulose                                                                                  | 30.0    |
| Magnesium stearate                                                                                          | 1.0     |
| Total                                                                                                       | 100.0   |

[0154] Table 5. Capsule Composition 15.

| Ingredient                                                                                                  | % (w/w) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one | 34.0    |
| Lactose                                                                                                     | 30.0    |
| Silicon dioxide                                                                                             | 1.0     |
| Microcrystalline cellulose                                                                                  | 30.0    |
| Magnesium stearate                                                                                          | 1.0     |
| Total                                                                                                       | 100.0   |

[0155] Table 6. Stability Data for Capsule Compositions Stored for Three Months at 40°C (75% RH).

| Formulation             | Weeks   | Water By KF (%) | % assay<br>Cmpd 1 | % Area   |          |
|-------------------------|---------|-----------------|-------------------|----------|----------|
|                         |         |                 |                   | RRT 0.56 | RRT 1.27 |
| Composition 13 (25 mg)  | Initial | 4.3             | 98.9              | -        | 0.16     |
|                         | 4       | 4.8             | 99.2              | -        | 0.16     |
|                         | 8       | 4.0             | 103.5             | -        | 0.16     |
|                         | 12      | 4.5             | 100.3             | -        | 0.16     |
| Composition 13 (100 mg) | Initial | 4.2             | 98.1              | 0.05     | 0.16     |
|                         | 4       | 4.1             | 99.3              | -        | 0.16     |
|                         | 8       | 3.6             | 96.4              | -        | 0.17     |
|                         | 12      | 3.9             | 99.0              | -        | 0.16     |
| Composition 14 (30 mg)  | Initial | 4.4             | 99.2              | -        | 0.14     |
|                         | 4       | 4.5             | 102.9             | -        | 0.14     |
|                         | 8       | 3.8             | 100.4             | -        | 0.14     |
|                         | 12      | 4.1             | 99.9              | -        | 0.14     |
| Composition 14 (100 mg) | Initial | 4.2             | 104.6             | -        | 0.14     |
|                         | 4       | 4.2             | 103.1             | -        | 0.14     |
|                         | 8       | 3.9             | 102.2             | -        | 0.14     |
|                         | 12      | 4.9             | 102.6             | -        | 0.14     |
| Composition 15 (30 mg)  | Initial | 3.6             | 100.7             | -        | 0.15     |
|                         | 4       | 3.4             | 102.1             | -        | 0.14     |

PCT/IWO 2007/10647123711

PCT/US2006/045711

|                         |         |     |       |      |      |
|-------------------------|---------|-----|-------|------|------|
|                         | 8       | 3.7 | 101.2 | -    | 0.15 |
|                         | 12      | 3.3 | 99.3  | -    | 0.15 |
| Composition 15 (100 mg) | Initial | 3.6 | 99.8  | 0.05 | 0.14 |
|                         | 4       | 3.4 | 100.5 | -    | 0.15 |
|                         | 8       | 3.3 | 99.6  | -    | 0.15 |
|                         | 12      | 3.3 | 99.3  | -    | 0.15 |

The packaging configuration was a HDPE bottle without rayon coil and heat-induction seal.

[0156] Table 7. Stability Data for Capsule Compositions Stored for Three Months at 40°C (75% RH).

| Formulation             | Weeks   | Water By KF (%) | % assay Cmpd 1 | % Area   |          |
|-------------------------|---------|-----------------|----------------|----------|----------|
|                         |         |                 |                | RRT 0.56 | RRT 1.27 |
| Composition 13 (25 mg)  | Initial | 4.3             | 98.9           | -        | 0.16     |
|                         | 4       | 5.3             | 100.2          | -        | 0.16     |
|                         | 8       | 4.1             | 100.6          | -        | 0.16     |
|                         | 12      | 4.4             | 99.2           | -        | 0.16     |
| Composition 13 (100 mg) | Initial | 4.2             | 98.1           | 0.05     | 0.16     |
|                         | 4       | 4.8             | 99.7           | -        | 0.16     |
|                         | 8       | 3.7             | 97.7           | -        | 0.16     |
|                         | 12      | 3.5             | 97.8           | -        | 0.16     |
| Composition 14 (30 mg)  | Initial | 4.4             | 99.2           | -        | 0.14     |
|                         | 4       | 4.3             | 102.7          | -        | 0.14     |
|                         | 8       | 3.8             | 99.3           | -        | 0.14     |
|                         | 12      | 3.8             | 99.4           | -        | 0.14     |
| Composition 14 (100 mg) | Initial | 4.2             | 104.6          | -        | 0.14     |
|                         | 4       | 4.3             | 102.5          | -        | 0.14     |
|                         | 8       | 4.2             | 101.7          | -        | 0.14     |
|                         | 12      | 4.7             | 101.2          | -        | 0.14     |
| Composition 15 (30 mg)  | Initial | 3.6             | 100.7          | -        | 0.15     |
|                         | 4       | 3.3             | 101.5          | -        | 0.15     |
|                         | 8       | 4.1             | 101.6          | -        | 0.15     |
|                         | 12      | 3.5             | 100.3          | -        | 0.15     |
| Composition 15 (100 mg) | Initial | 3.6             | 99.8           | 0.05     | 0.14     |
|                         | 4       | 3.3             | 100.1          | -        | 0.15     |
|                         | 8       | 3.2             | 99.3           | -        | 0.15     |
|                         | 12      | 3.6             | 98.5           | -        | 0.15     |

The packaging configuration was a HDPE bottle with rayon coil and heat-induction seal

[0157] Table 8. Stability Data for Capsule Compositions Stored for Six Months at 40°C (75% RH).

| Formulation            | Weeks   | Water By KF (%) | % assay Cmpd 1 | % Area   |          |
|------------------------|---------|-----------------|----------------|----------|----------|
|                        |         |                 |                | RRT 0.56 | RRT 1.27 |
| Composition 14 (30 mg) | Initial | 4.4             | 99.2           | -        | 0.14     |
|                        | 4       | 4.5             | 102.9          | -        | 0.14     |
|                        | 8       | 3.8             | 100.4          | -        | 0.14     |
|                        | 12      | 4.1             | 99.9           | -        | 0.14     |
|                        | 24      | 4.5             | 98.1           | -        | 0.15     |



|                         |         |     |       |   |      |
|-------------------------|---------|-----|-------|---|------|
| Composition 14 (100 mg) | Initial | 4.2 | 104.6 | - | 0.14 |
|                         | 4       | 4.2 | 103.1 | - | 0.14 |
|                         | 8       | 3.9 | 102.2 | - | 0.14 |
|                         | 12      | 4.9 | 102.6 | - | 0.14 |
|                         | 24      | 4.3 | 102.3 | - | 0.15 |

The packaging configuration was a HDPE bottle without rayon coil and heat-induction seal.

[0158] Table 9. Stability Data for Capsule Compositions Stored for Three Months at 40°C (75% RH).

| Formulation             | Weeks   | Water By KF (%) | % assay Cmpd 1 | % Area   |          |
|-------------------------|---------|-----------------|----------------|----------|----------|
|                         |         |                 |                | RRT 0.56 | RRT 1.27 |
| Composition 14 (30 mg)  | Initial | 4.4             | 99.2           | -        | 0.14     |
|                         | 4       | 4.3             | 102.7          | -        | 0.14     |
|                         | 8       | 3.8             | 99.3           | -        | 0.14     |
|                         | 12      | 3.8             | 99.4           | -        | 0.14     |
|                         | 24      | 5.3             | 99.2           | -        | 0.15     |
| Composition 14 (100 mg) | Initial | 4.2             | 104.6          | -        | 0.14     |
|                         | 4       | 4.3             | 102.5          | -        | 0.14     |
|                         | 8       | 4.2             | 101.7          | -        | 0.14     |
|                         | 12      | 4.7             | 101.2          | -        | 0.14     |
|                         | 24      | 5.0             | 101.4          | -        | 0.15     |

The packaging configuration was a HDPE bottle with rayon coil and heat-induction seal

### Dissolution Stability

[0159] Dissolution stability of the pharmaceutical compositions 13, 14, and 15 was determined in simulated gastric fluid using a USP Apparatus II at 50 rpm. The compositions were tested at 100 mg and 25 or 30 mg API dosages. Each composition was found to be completely dissolved in the simulated gastric fluid after 60 minutes. The results of the stability studies are shown in Tables 10-15.

[0160] Table 10. Dissolution stability of Composition 13 (25 mg) Capsule Composition Stored at 40°C (75% RH).

| Time (minutes) | Initial | 1 month w/ rayon | 2 months w/ rayon | 3 months w/ rayon | 1 month w/o rayon | 2 months w/o rayon | 3 months w/o rayon |
|----------------|---------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 10             | 80.9    | 89.7             | 81.0              | 85.9              | 81.3              | 78.9               | 69.6               |
| 20             | 88.1    | 99.9             | 94.1              | 92.0              | 92.0              | 90.9               | 85.8               |
| 30             | 94.1    | 105.5            | 97.6              | 95.3              | 98.3              | 95.1               | 92.2               |
| 45             | 96.5    | 108.6            | 99.7              | 97.9              | 102.5             | 98.9               | 97.0               |
| 60             | 99.4    | 110.0            | 100.6             | 99.2              | 102.3             | 100.5              | 99.2               |

[0161] Table 11. Dissolution stability of Composition 13 (100 mg)

Capsule Composition Stored at 40°C (75% RH).

| Time (minutes) | Initial | 1 month w/ rayon | 2 months w/ rayon | 3 months w/ rayon | 1 month w/o rayon | 2 months w/o rayon | 3 months w/o rayon |
|----------------|---------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 10             | 85.6    | 77.8             | 79.2              | 79.4              | 70.0              | 69.4               | 77.4               |
| 20             | 91.6    | 89.1             | 89.2              | 88.2              | 84.1              | 85.0               | 88.8               |
| 30             | 93.7    | 93.6             | 91.9              | 91.5              | 92.9              | 89.8               | 93.3               |
| 45             | 94.7    | 95.8             | 94.3              | 94.4              | 96.4              | 93.1               | 96.4               |
| 60             | 95.2    | 97.3             | 95.7              | 95.9              | 98.0              | 94.7               | 98.2               |

[0162] Table 12. Dissolution stability of Composition 14 (30 mg) Capsule

Composition Stored at 40°C (75% RH).

| Time (minutes) | Initial | 1 month w/ rayon  | 2 months w/ rayon  | 3 months w/ rayon  | 6 months w/ rayon  |
|----------------|---------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 10             | 92.0    | 94.0              | 87.2               | 97.3               | 96.3               |
| 20             | 97.4    | 101.1             | 95.0               | 100.6              | 102.3              |
| 30             | 98.6    | 104.7             | 98.4               | 102.3              | 104.1              |
| 45             | 99.6    | 108.6             | 100.4              | 103.5              | 105.1              |
| 60             | 100.1   | 105.7             | 100.6              | 103.9              | 105.8              |
| Time (minutes) | Initial | 1 month w/o rayon | 2 months w/o rayon | 3 months w/o rayon | 6 months w/o rayon |
| 10             | 92.0    | 99.6              | 89.9               | 89.4               | 97.4               |
| 20             | 97.4    | 103.8             | 97.4               | 97.4               | 101.7              |
| 30             | 98.6    | 104.2             | 99.4               | 99.9               | 103.4              |
| 45             | 99.6    | 105.7             | 101.1              | 101.5              | 104.4              |
| 60             | 100.1   | 105.1             | 101.7              | 102.1              | 104.8              |

[0163] Table 13. Dissolution stability of Composition 14 (100 mg)

Capsule Composition Stored at 40°C (75% RH).

| Time (minutes) | Initial | 1 month w/ rayon | 2 months w/ rayon | 3 months w/ rayon | 1 month w/o rayon | 2 months w/o rayon | 3 months w/o rayon |
|----------------|---------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 10             | 94.0    | 94.8             | 99.5              | 95.7              | 95.5              | 94.0               | 100.7              |
| 20             | 100.7   | 100.1            | 104.0             | 100.8             | 100.1             | 99.9               | 104.4              |
| 30             | 102.4   | 102.0            | 104.9             | 102.7             | 101.5             | 101.9              | 105.2              |
| 45             | 104.5   | 103.8            | 105.6             | 102.0             | 102.7             | 103.2              | 105.8              |
| 60             | 105.0   | 104.5            | 106.0             | 102.6             | 103.3             | 104.2              | 106.1              |

[0164] Table 14. Dissolution stability of Composition 15 (30 mg) Capsule Composition Stored at 40°C (75% RH).

| Time (minutes) | Initial | 1 month w/ rayon | 2 months w/ rayon | 3 months w/ rayon | 1 month w/o rayon | 2 months w/o rayon | 3 months w/o rayon |
|----------------|---------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 10             | 89.4    | 73.2             | 75.7              | 62.7              | 74.0              | 76.0               | 76.3               |
| 20             | 98.3    | 97.3             | 95.0              | 89.8              | 94.5              | 96.1               | 93.9               |
| 30             | 100.3   | 101.3            | 99.5              | 95.7              | 101.2             | 99.3               | 99.3               |
| 45             | 101.6   | 103.6            | 101.4             | 98.7              | 104.4             | 101.3              | 101.8              |
| 60             | 101.4   | 107.2            | 102.2             | 100.4             | 106.7             | 102.2              | 102.8              |

[0165] Table 15. Dissolution stability of Composition 15 (100 mg) Capsule Composition Stored at 40°C (75% RH).

| Time (minutes) | Initial | 1 month w/ rayon | 2 months w/ rayon | 3 months w/ rayon | 1 month w/o rayon | 2 months w/o rayon | 3 months w/o rayon |
|----------------|---------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| 10             | 74.1    | 68.2             | 66.4              | 59.9              | 62.4              | 61.4               | 52.0               |
| 20             | 96.9    | 92.9             | 90.7              | 90.1              | 90.9              | 87.4               | 82.6               |
| 30             | 99.1    | 97.7             | 95.8              | 97.1              | 97.9              | 94.3               | 94.2               |
| 45             | 100.2   | 99.2             | 98.0              | 98.7              | 100               | 96.9               | 98.0               |
| 60             | 99.8    | 100.6            | 99.1              | 99.4              | 101               | 98.0               | 99.7               |

### Example 10

**Powder Analysis studies on 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one formulations.**

[0166] A drug loading study of API at 200 mg strength was undertaken. Formulations labeled Compositions 16, 17, 18, and 19 (Tables 16-19), at loadings of 70%, 60%, 50%, and 60%, respectively, were prepared using polyethylene bag blending techniques. The API and excipients, except for the magnesium stearate, were bag blended in a PE bag for 3 minutes. The mix was then passed through a number 30 mesh hand screen and charged into PE bags for 3 minutes of additional bag blending. The magnesium stearate was then passed through the number 30 mesh hand screen, added to the blend, and bag mixed for another three minutes or until the blend appeared uniform by visual inspection.

[0167] All compositions were evaluated at the 200 mg strength for acceptable flow properties. All flow testing was evaluated by Carr Index determination. The Carr Index was calculated according to the following formula: (tap density – bulk

density)/(tap density). Table 20 shows the results of the evaluation including bulk density, tap density, Carr index and angle of repose. Each of the compositions shown in Tables 16-19 were found to have acceptable flow properties. Therefore, various embodiments include any of the compositions described herein.

[0168] Table 16. Composition 16 in Capsule Size "0."

| Ingredient                                                                                                  | Composition 16 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                                                                             | % (w/w)        | Mg/capsule |
| Lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one | 70             | 246.00     |
| Partially Pregelatinized Starch                                                                             | 13             | 45.69      |
| Cab-o-sil                                                                                                   | 1              | 3.51       |
| Avicel PH 102                                                                                               | 13             | 45.69      |
| Crospovidone                                                                                                | 2              | 7.03       |
| Magnesium stearate                                                                                          | 1              | 3.51       |
| Total                                                                                                       | 100            | 351.43     |

[0169] Table 17. Composition 17 in Capsule Size "0EL."

| Ingredient                                                                                                  | Composition 17 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                                                                             | % (w/w)        | Mg/capsule |
| Lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one | 60             | 249.00     |
| Partially Pregelatinized Starch                                                                             | 18             | 74.70      |
| Cab-o-sil                                                                                                   | 1              | 4.15       |
| Avicel PH 102                                                                                               | 18             | 74.70      |
| Crospovidone                                                                                                | 2              | 8.30       |
| Magnesium stearate                                                                                          | 1              | 4.15       |
| Total                                                                                                       | 100            | 415.00     |

[0170] Table 18. Composition 18 in Capsule Size "0EL."

| Ingredient                                                                                                  | Composition 18 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                                                                             | % (w/w)        | Mg/capsule |
| Lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one | 50             | 246.00     |
| Partially Pregelatinized Starch                                                                             | 23             | 113.16     |
| Cab-o-sil                                                                                                   | 1              | 4.92       |
| Avicel PH 102                                                                                               | 23             | 113.16     |
| Crospovidone                                                                                                | 2              | 9.84       |
| Magnesium stearate                                                                                          | 1              | 4.92       |
| Total                                                                                                       | 100            | 492.00     |

[0171] Table 19. Composition 19 in Capsule Size "0EL."

| Ingredient                                                                                                  | Composition 19 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                                                                             | % (w/w)        | Mg/capsule |
| Lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one | 60             | 246.00     |
| Partially Pregelatinized Starch                                                                             | 30             | 123.00     |
| Cab-o-sil                                                                                                   | 1              | 4.10       |
| Avicel PH 102                                                                                               | 6              | 24.60      |
| Crospovidone                                                                                                | 2              | 8.20       |
| Magnesium stearate                                                                                          | 1              | 4.10       |
| Total                                                                                                       | 100            | 410.00     |

[0172] Table 20. Carr Index values for Compositions 16, 17, 18, and 19.

| Size or Property    | Composition 16 | Composition 17 | Composition 18 | Composition 19 |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 40 Mesh             | 5.9            | 4.4            | 2.3            | 5.1            |
| 60 Mesh             | 21.8           | 18.3           | 11.4           | 18.3           |
| 80 Mesh             | 8.7            | 8.7            | 7.8            | 9.4            |
| 120 Mesh            | 12.9           | 13.9           | 13.7           | 12.6           |
| 200 Mesh            | 20.4           | 21.9           | 24.9           | 25.6           |
| 325 Mesh            | 18.0           | 19.4           | 21.8           | 16.5           |
| Pan                 | 12.3           | 13.5           | 18.0           | 12.5           |
| Bulk Density (g/ml) | 0.48           | 0.54           | 0.51           | 0.52           |
| Tap Density (g/ml)  | 0.60           | 0.64           | 0.62           | 0.67           |
| Carr's Index (5)    | 20.0           | 15.6           | 12.9           | 22.4           |
| Angle of Repose (°) | 28.4           | 25.1           | N/A            | 29.2           |

**Example 11****Wet Granulated Formulations of 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one**

[0173] Capsule formulations were prepared in a manner similar to the general method of Example 10 with two additional steps: (1) The primary mixing is carried out in the presence of a granulating fluid such as aqueous, alcoholic, or hydro alcoholic fluids, and (2), a drying step is utilized to remove the granulating fluid. The lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one was prepared as described above and the anhydrous crystalline form was preferably used to prepare the formulations described herein (Form A). The various formulations were prepared on a scale of about 15 g and each capsule was targeted to contain about 15 mg of API. In addition to the lactic acid salt of 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1H-quinolin-2-one, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, and partially pregelatinized starch were added as diluents; povidone was added as a binder; crospovidone was added as a disintegrant; silicon dioxide was added as a flow aid; sodium lauryl sulphate was added as a wetting agent; and water or 0.5N HCl was added as the solvent or granulating fluid.

[0174] The procedure was as follows: all of the ingredients were combined and premixed dry (2 minutes with impeller at 650 rpm and chopper at 2500 rpm) except for the sodium lauryl sulfate and one half the crospovidone. The sodium lauryl sulfate, where present, was dissolved in the granulating fluid. While mixing at an impeller speed of 650 (chopper off), the granulating fluid was added by pipette to the mixture. After granulation liquid addition was completed, the chopper was turned on (2500 rpm) and the mixture was further mixed for 2 minutes. The wet granulation mixture was passed through a 20 mesh screen and the mixture dried in an oven at about 50°C until the loss on drying was less than 1%. The granulation was sized again with a 20 mesh screen, and further blended with the remaining crospovidone for 10 minutes.

[0175] The compositions were encapsulated to provide the 15 mg API in each capsule. The capsules used were either white opaque size #0 gelatin capsules from Capsugel or HPMC capsules from Shanogi. The same or a similar procedure may be used to prepare capsules other than the sizes described. For example, the same procedure may be used to prepare capsules of 25 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, and 500 mg by simply adjusting the appropriate capsule size and the amount of the ingredients in the composition as will be apparent to those of skill in the art.

[0176] Table 21 shows 12 compositions (20-31) of wet formulations produced by the above-described methods.

[0177] Table 21. Wet Granulated Compositions

| Comp. ID No. | HC | Capsule type | (% w/w) |    |     |    |                  |         |     |     |
|--------------|----|--------------|---------|----|-----|----|------------------|---------|-----|-----|
|              |    |              | PS      | CP | SLS | PD | SiO <sub>2</sub> | Lactose | MCC | API |
| 20           | 1  | G            | 0       | 5  | 0   | 0  | 0                | 35      | 0   | 60  |
| 21           | -1 | G            | 0       | 2  | 0   | 4  | 1                | 35      | 35  | 23  |
| 22           | 1  | H            | 10      | 5  | 0   | 4  | 1                | 0       | 0   | 80  |
| 23           | -1 | G            | 0       | 2  | 0   | 0  | 0                | 0       | 0   | 98  |
| 24           | 1  | G            | 0       | 5  | 1   | 4  | 0                | 35      | 35  | 20  |
| 25           | 1  | G            | 10      | 2  | 0   | 0  | 1                | 35      | 35  | 17  |
| 26           | 1  | H            | 10      | 2  | 1   | 0  | 0                | 0       | 35  | 52  |
| 27           | -1 | H            | 10      | 5  | 0   | 4  | 0                | 0       | 35  | 48  |
| 28           | 1  | H            | 0       | 2  | 1   | 4  | 1                | 0       | 0   | 92  |
| 29           | -1 | H            | 10      | 5  | 1   | 0  | 1                | 35      | 0   | 48  |
| 30           | -1 | G            | 10      | 2  | 1   | 4  | 0                | 35      | 0   | 48  |
| 31           | -1 | G            | 0       | 5  | 1   | 0  | 1                | 0       | 35  | 58  |

HC = granulating liquid: 1 = water as granulating liquid; -1 = 0.5 N HCl as granulating liquid.  
 G = Hard Gelatin capsule; H = Hydroxymethylpropyl cellulose capsule  
 PS = Partially Pregelatinized Starch  
 CP = Croscopidone  
 PD = Povidone  
 SLS = Sodium lauryl sulfate  
 MCC = Microcrystalline cellulose  
 API = Compound of formula I

### Example 12

#### Formulation Evaluation in Dogs

[0178] Four formulations were evaluated in dogs. The formulations included Composition 13, Composition 14, Composition 15 and a powder-in-bottle (PIB) formulation. The dosage administered to the dogs was 100 mg of the compound per dog per period (100 mg/dog/period). The number of animals in the study was four, male dogs and four female dogs (N = 4/sex). A four-way randomized crossover study design was used in the evaluation. A 1-week washout was used between treatments. The lower limit of quantification (LLOQ) was about 1 ng/mL. AUC (ng\*hr/mL) of each composition was evaluated and found to range from 100 to 350 ng\*hr/mL. The PIB composition produced AUCs ranging from 150-450 ng\*hr/mL. No apparent gender effects were observed. No treatment or period effects were observed. Similar observations were made with respect to C<sub>max</sub>. These studies showed that each of the compositions, and particularly composition 14, has desirable properties as a pharmaceutical formulation.



[0179] The contents of each of the patents, patent applications and journal articles cited above are hereby incorporated by reference herein and for all purposes as if fully set forth in their entireties.

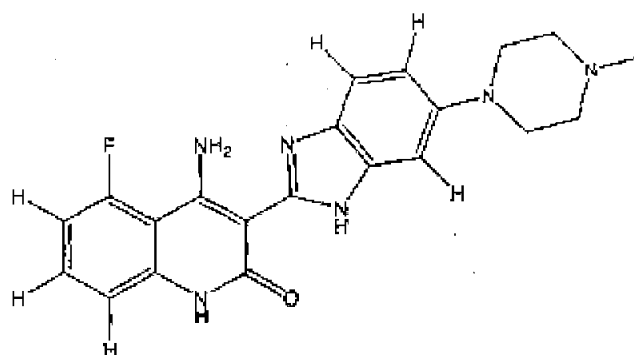
[0180] It is understood that the invention is not limited to the embodiments set forth herein for illustration, but embraces all such forms thereof as come within the scope of the disclosure presented herein and the following claims.

AM

## CLAIMS

What is claimed is:

1. A pharmaceutical formulation, comprising:  
a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof,



I

; and

at least one ingredient selected from the group consisting of (i) cellulose; (ii) lactose, starch, or a mixture thereof; (iii) povidone; (iv) silicon dioxide or talc; (v) a pharmaceutically acceptable lubricant; and (vi) an ingredient selected from crospovidone, croscarmellose sodium; or sodium starch glycolate.

2. The pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable lubricant is selected from the group consisting of a C<sub>16-22</sub> fatty acid, a salt of a C<sub>16-22</sub> fatty acid, a C<sub>16-22</sub> fatty acid ester, a salt of a C<sub>16-22</sub> fatty acid ester, a polyethylene glycol having an average molecular weight of 6,000 to 10,000.

3. The pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the formulation comprises:

- (i) cellulose;
- (ii) silicon dioxide;
- (iii) stearic acid or a salt of stearic acid; and

(iv) at least one ingredient selected from crospovidone, starch, lactose, croscarmellose sodium, or sodium starch glycolate.

4. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-3, wherein the formulation comprises a lactic acid salt of the compound of formula I.

5. The formulation of any of claims 1-4, wherein the lactic acid salt of the compound of formula I is in an anhydrous crystalline form.

6. The formulation of claim 5 wherein the anhydrous crystalline form is Form A.

7. The pharmaceutical formulation of claim 1, wherein the formulation comprises:

- (i) microcrystalline cellulose;
- (ii) silicon dioxide;
- (iii) magnesium stearate;
- (iv) at least one ingredient selected from crospovidone, partially pregelatinized starch, and lactose.

8. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-7, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 10% to 50% by weight based on the total weight of the formulation.

9. The pharmaceutical formulation of claim 8, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 20% to 45% by weight based on the total weight of the formulation.

10. The pharmaceutical formulation of claim 8, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 30% to 40% by weight based on the total weight of the formulation.



11. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-10, wherein the cellulose is microcrystalline cellulose.

12. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-11, wherein the formulation comprises the cellulose in an amount ranging from 10% to 70% by weight based on the total weight of the formulation.

13. The pharmaceutical formulation of claim 12, wherein the formulation comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 50% by weight based on the total weight of the formulation, and the formulation comprises crospovidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the formulation.

14. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-11, wherein the formulation comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 45% by weight based on the total weight of the formulation, and the formulation comprises starch or lactose in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation.

15. The pharmaceutical formulation of claim 14, wherein the formulation comprises the starch in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation, and the starch is partially pregelatinized starch.

16. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-15, wherein the formulation comprises the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation.

17. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-16, wherein the formulation comprises magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation.

18. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-7, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an

26

amount ranging from 30% to 40% by weight based on the total weight of the formulation; the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 25% to 40% of the total weight of the formulation, magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, and the crospovidone in an amount ranging from 2% to 4% by weight based on the total weight of the formulation.

19. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-7, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the formulation; the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 0% to 50% of the total weight of the formulation, magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, and the starch in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation.

20. The pharmaceutical formulation of claim 19, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 55% to 75% by weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 5% to 40% of the total weight of the formulation, and the starch in an amount ranging from 15% to 30% by weight based on the total weight of the formulation.

21. The pharmaceutical formulation of claim 19, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 60% to 70% by weight based on the total weight of the formulation and the cellulose in an amount ranging from 5% to 25% of the total weight of the formulation.

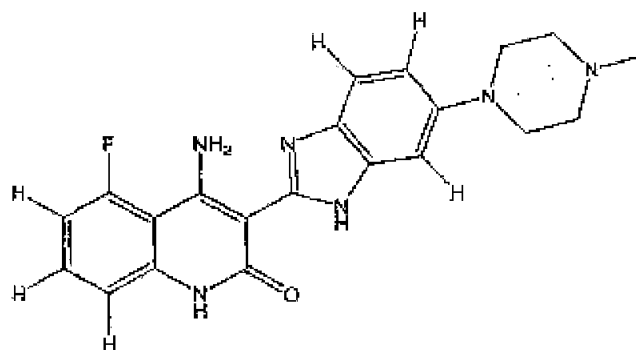
22. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-7, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the formulation; the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by

weight based on the total weight of the formulation, the cellulose in an amount ranging from 0% to 50% of the total weight of the formulation, magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the formulation, and the lactose in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the formulation.

23. The pharmaceutical formulation of claim 22, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 55% to 75% by weight based on the total weight of the formulation and the cellulose in an amount ranging from 5% to 40% of the total weight of the formulation.

24. The pharmaceutical formulation of claim 22, wherein the formulation comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 60% to 70% by weight based on the total weight of the formulation and the cellulose in an amount ranging from 5% to 40% of the total weight of the formulation.

25. A pharmaceutical formulation, comprising:  
a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof,



I

;and

at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose, povidone, silicon dioxide, talc, and a pharmaceutically acceptable lubricant; and at least one ingredient selected from the group consisting of lactose, starch, croscopovidone, croscarmellose sodium, and sodium starch glycolate.

26. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-25 further comprising an antioxidant, a chelating agent, ascorbic acid, a reducing sugar, or a mixture of any two or more thereof.

27. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-26, wherein the formulation is contained within a capsule.

28. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-26, wherein the formulation is contained within a tablet.

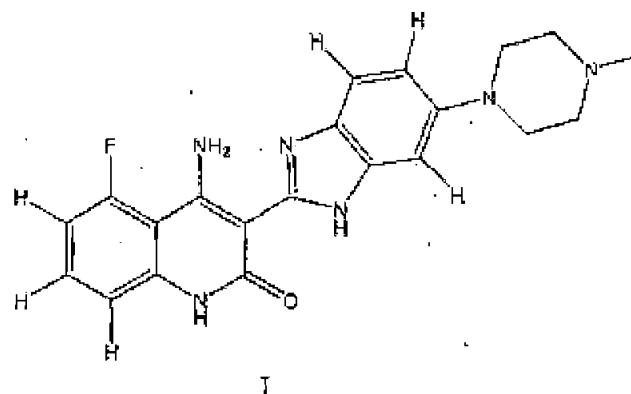
29. The pharmaceutical formulation of claim 27 or claim 28, wherein the total mass of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the capsule or tablet ranges from 25 mg to 500 mg.

30. The pharmaceutical formulation of any one of claims 1-27, wherein the amount of degradants of the compound of formula I is less than 10% by weight based on the total weight of the formulation after storage of the formulation for three months at 40°C and 75% room humidity.

31. A method for producing a pharmaceutical formulation, comprising:

(a) blending a first mixture to provide a first blended mixture, the first mixture comprising:

(i) a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof, and



(ii) at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose; lactose, starch, or a mixture thereof; povidone; silicon dioxide or talc; a pharmaceutically acceptable lubricant; and an ingredient selected from crospovidone, croscarmellose sodium; or sodium starch glycolate.

32. The method of claim 31, wherein the compound of formula I is blended with (i) cellulose; (ii) silicon dioxide; and (iii) an ingredient selected from crospovidone, starch, or lactose.

33. The method of claim 32 further comprising

(b) blending stearic acid, a salt of stearic acid, or a mixture thereof with the first blended mixture to provide a second blended mixture.

34. The method of claim 33 further comprising (c) forming at least one capsule or at least one tablet from the second blended mixture.

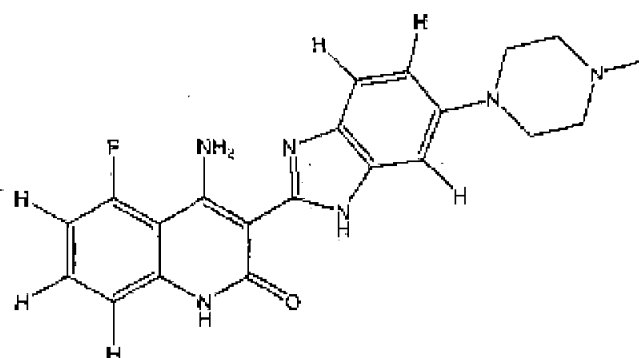
35. A method for producing a pharmaceutical formulation, comprising:

(a) blending a mixture of ingredients to provide a first blended mixture, the blended mixture comprising:

(i) a compound of formula I, a tautomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the compound, a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or a mixture thereof,



80



1

- (ii) at least one ingredient selected from the group consisting of cellulose; starch; lactose; and povidone;
- (iii) at least one ingredient selected from the consisting of crospovidone; croscarmellose sodium; and sodium starch glycolate;
- (iv) a granulating fluid selected from the group consisting of aqueous acid; alcohol; aqueous alcohol, or a mixture of any two or more thereof;
- (b) removing the granulating fluid;
- (c) producing a second blended mixture by blending the first blended mixture with at least one additional ingredient selected from the group consisting of:
  - (i) crospovidone, croscarmellose sodium, or sodium starch glycolate;
  - (ii) stearic acid or a salt of stearic acid; and
  - (iii) silicon dioxide or talc.

36. The method of claim 35 further comprising (d) forming at least one capsule or at least one tablet from the second blended mixture.

37. The method of claims 34 or 36, wherein the total mass of the compound of formula 1, the tautomer of the compound, the pharmaceutically acceptable salt of the compound, the pharmaceutically acceptable salt of the tautomer, or the mixture thereof in the capsule or tablet ranges from 25 mg to 500 mg.

38. The method of claim 35 wherein steps (a), (b), and (c) are performed simultaneously.



39. The method of any one of claims 33-36, wherein the second blended mixture comprises a lactic acid salt of the compound of formula I.

40. The method of claim 39, wherein the second blended mixture comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 10% to 50% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

41. The method of claim 39, wherein the second blended mixture comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 20% to 45% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

42. The method of claim 39, wherein the second blended mixture comprises the lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 30% to 40% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

43. The method of any one of claims 33-42, wherein the second blended mixture comprises the cellulose in an amount ranging from 10% to 70% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

44. The method of claim 43, wherein the second blended mixture comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 50% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the second blended mixture comprises crospovidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

45. The method of any one of claims 33-43, wherein the second blended mixture comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 50% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the second blended mixture comprises starch or lactose in an amount ranging from 10% to 40% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

46. The method of any one of claims 31-45, wherein the cellulose is microcrystalline cellulose.

47. The method of any one of claims 33-43, wherein the second blended mixture comprises the starch in an amount ranging from 20% to 40% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the starch is partially pregelatinized starch.

48. The method of any one of claims 33-43, wherein the second blended mixture comprises the silicon dioxide in an amount ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

49. The method of any one of claims 33-43, wherein the second blended mixture comprises the magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

50. The method of any one of claims 33-38, wherein the second blended mixture comprises a lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 50% to 80% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

51. The method of claim 50 wherein the second blended mixture comprises a lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 55% to 75% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

52. The method of claim 50 wherein the second blended mixture comprises a lactic acid salt of the compound in an amount ranging from 60% to 70% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

53. The method of any one of claims 50-52, wherein the second blended mixture further comprises silicon dioxide in an amount



ranging from 0.3% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

54. The method of any one of claims 50-52, wherein the second blended mixture further comprises the cellulose in an amount ranging from 20% to 45% of the total weight of the second blended mixture.

55. The method of any one of claims 50-52, wherein the second blended mixture further comprises the magnesium stearate in an amount ranging from 0.1% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

56. The method of any one of claims 50-52, wherein the second blended mixture further comprises the crospovidone in an amount ranging from 2% to 6% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

57. The method of any one of claims 50-52, wherein the second blended mixture comprises silicon dioxide in an amount ranging from 0.5% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture, the cellulose in an amount ranging from 20% to 45% of the total weight of the second blended mixture, the magnesium stearate in an amount ranging from 0.5% to 2% by weight based on the total weight of the second blended mixture, and the crospovidone in an amount ranging from 2% to 4% by weight based on the total weight of the second blended mixture.

58. A pharmaceutical packaging container, comprising: a storage vessel comprising two or more capsules or tablets, the capsules or tablets comprising the pharmaceutical formulation of any one of claims 1-30.

59. The pharmaceutical packaging container of claim 58, wherein the storage vessel comprises high density polyethylene.

60. The pharmaceutical packaging container of claim 59, wherein the storage vessel further comprises a cotton or rayon coil.

61. The pharmaceutical packaging container of claim 59, wherein the storage vessel further comprises a heat induction seal.

62. A pharmaceutical packaging container, comprising a blister package, the blister package comprising at least one capsule or tablet comprising the pharmaceutical formulation of any one of claims 1-30.

63. The pharmaceutical formulation of any one of claims 29, 34, or 36, wherein the tablet is coated with a substance selected from the group consisting of sugar, cellulose polymer, and polymethacrylate polymer.

64. The pharmaceutical formulation of any one of claims 29, 34, or 36, wherein the tablet is further coated with gelatin or encapsulated within a gelatin sheath.

65. The pharmaceutical formulation of claims 63-64, wherein the coating material further contains a pharmaceutically acceptable coloring agent.

66. The pharmaceutical formulation of claims 63-65, wherein the coating material further contains a pharmaceutically acceptable opacifier.

67. The method of any one of claims 31-57, where in the pharmaceutical formulation is manufactured using at least one apparatus selected from the group consisting of (i) a fluidized bed granulator equipped with a bottom spray, a top spray, or a tangential spray mechanism; (ii) a high shear granulator; (iii) a low shear granulator; (iv) a roller compactor; and (V) a tablet press.

68. A method for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, comprising: administering the formulation according to any one of claims 1-30 to the subject.

69. The method of claim 68, wherein the formulation is administered in an amount sufficient to provide a  $C_{max}$  of about 20 to 4000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture



thereof in the subject's plasma or a  $C_{max}$  of about 40 to 8000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood.

70. The method of claim 68, wherein the formulation is administered in an amount sufficient to provide about 10 to 2,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma 24 hours after administration or about 20 to 4,000 ng/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood 24 hours after administration.

71. The method of claim 68, wherein the formulation is administered in an amount sufficient to provide to provide an AUC of about 500 to 60,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's plasma or about 750 to 120,000 ng\*h/mL of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof in the subject's blood.

72. The method of claim 68, wherein the formulation is administered once, twice, three times, or four times daily.

73. The method of claim 68, wherein the amount of the compound of formula I, the tautomer of the compound, the lactic acid salt of the compound, the lactic acid salt of the tautomer, or the mixture thereof administered to the subject ranges from 0.25 to 30 mg/kg body weight of the subject.

74. The method of claim 68, wherein the cancer to be treated is selected from prostate, colorectal, breast, multiple myeloma, pancreatic, small cell carcinoma, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, myelo-proliferative disease, non-small cell lung, small cell lung,

chronic lymphoid leukemia, sarcoma, melanoma, lymphoma, thyroid, neuroendocrine, renal cell, gastric, gastrointestinal stromal, glioma, brain, or bladder cancer.

75. The method of claim 68, further comprising administering the formulation as part of a treatment cycle, wherein the treatment cycle comprises administering the formulation daily for 7, 14, 21, or 28 days, followed by 7 or 14 days without administration of the formulation.

76. The method of claim 68, wherein the treatment cycle comprises administering the amount of the compound daily for 7 days, followed by 7 days without administration of the compound.

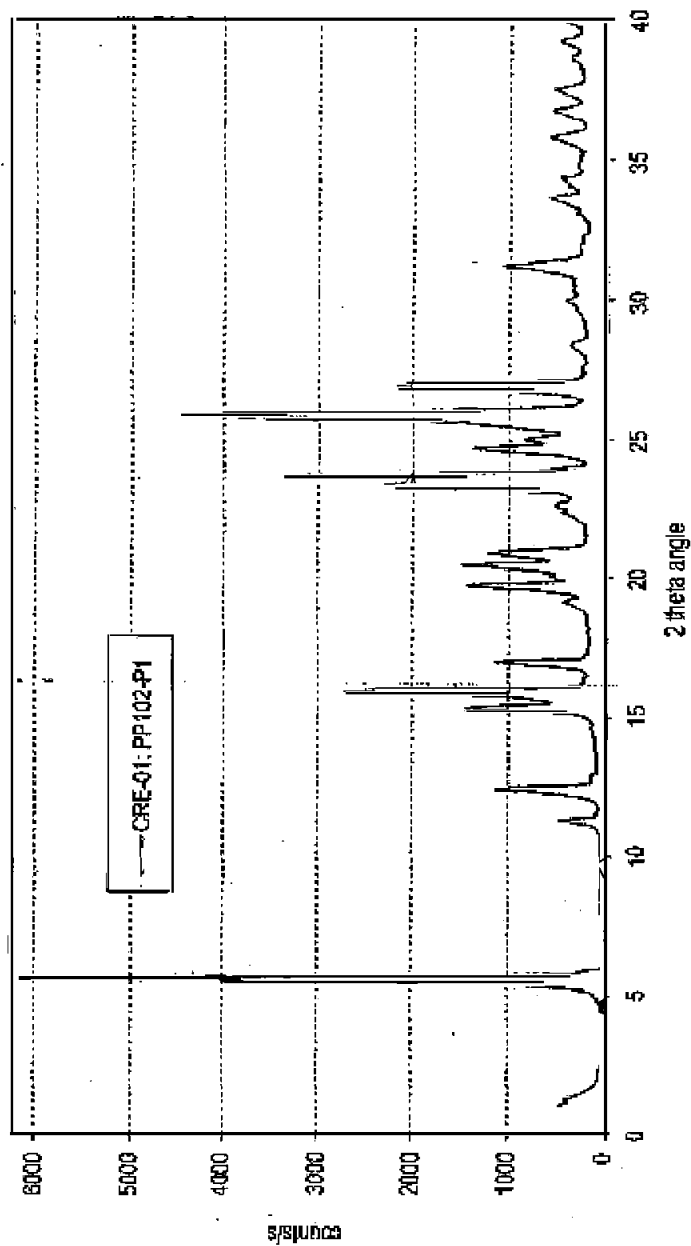
77. The method of claim 75 or claim 76, wherein the treatment cycle is repeated one or more times.

82

1 / 2

FIG. 1

Powder X-ray Diffraction Pattern of CHR258LC, Form A

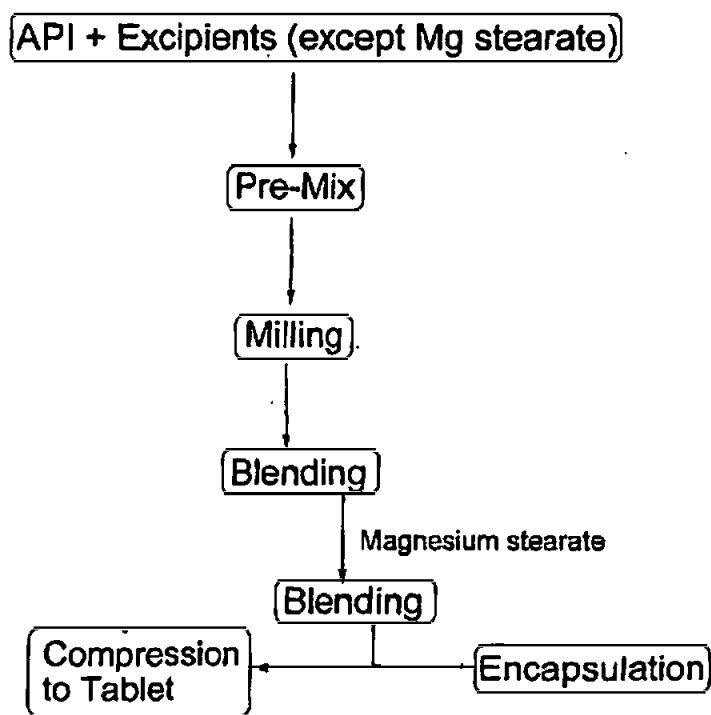




88

2 / 2

FIG. 2



**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (TCP)  
OMPI**

*61*

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intellectual  
Oficina Internacional

TCP

(43) Fecha de la Publicación Internacional:  
7 de junio de 2007 (07.06.2007)

(10) Número de la Publicación Internacional:  
WO 2007/064719 A3

(51) Clasificación de Patente Internacional:  
A61K 31/496 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 47/12 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)  
A61K 47/36 (2006.01)

(74) Agente: SUH, Young, J. y colaboradores; NOVARTIS  
VACCINES AND DIAGNOSTICS INC, PROPIEDAD  
INTELECTUAL CORPORATIVA R338, P.O. BOX 8097,  
Emeryville, CA 94662-8097 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:  
PCT/US2006/045711

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra  
manera, para cada clase de protección nacional disponible): AE,  
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, HR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GH, GD, GE, GR, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Presentación Internacional:  
29 de noviembre de 2005 (29.11.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
60740.577 29 de noviembre de 2005 (29.11.2005) US  
60741.317 1 de diciembre de 2005 (01.12.2005) US

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra  
manera, para cada clase de protección regional disponible):  
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,  
UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, 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).

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto  
US): NOVARTIS AG [CH/CH]; LICHTSTRASSE 35, CH-  
4056 Basilea (CH).

(72) Inventores: e

Publicada:

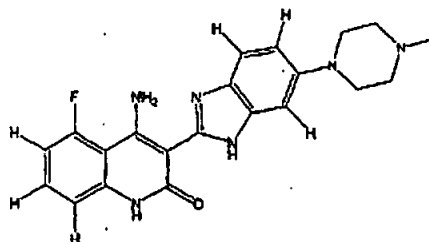
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): CHOU, Joyce  
[US/US]; C/O NOVARTIS VACCINE AND DIAGNOSTICS  
INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916  
(US). OKHAMAFF, Augustus [US/US]; NOVARTIS  
VACCINES AND DIAGNOSTICS INC, 4560 HORTON  
STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US). FRECH,  
Patricia [US/US]; NOVARTIS VACCINES AND  
DIAGNOSTICS INC, 4560 HORTON STREET, Emeryville,  
CA 94608-2916 (US). GULLAPALLI, Rampurba  
[US/US]; NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS  
INC, 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916  
(US).

-- con reporte de búsqueda internacional  
-- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las  
reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse  
las enmiendas

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:  
16 de agosto de 2007

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a las "Notas de  
Orientación sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de  
cada publicación regular de la Gaceta del TCP.

(54) Título: FORMULACIONES DE QUINOLINONAS.



(I)

(57) Resumen:

Una formulación farmacéutica, la cual comprende: un compuesto de la Fórmula (I), un tautómero del compuesto, una sal del compuesto, una sal del tautómero, o una mezcla de los mismos, y cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en: (i) celulosa; (ii) óxido de silicio; (iii) estearato de magnesio; y (iv) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, o lactosa.

## FORMULACIONES DE QUINOLINONAS

### **CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención pertenece en general a formulaciones de  
5 compuestos de quinolinona. De una manera más específica, la  
invención descrita en la presente pertenece a formulaciones de  
dosificación sólida que comprenden sales farmacéuticamente  
aceptables, tales como sales de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-  
3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona,  
10 y a métodos para la preparación y utilización de estas formulaciones.

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Se ha reportado que una variedad de compuestos y  
composiciones químicas tienen actividad contra una o más cinasas  
de tirosina receptoras del receptor de crecimiento endotelial vascular  
15 (VEGF-RTK). Los ejemplos incluyen los derivados de quinolina, tales  
como se describen en la Publicación Internacional Número WO  
98/13350, los derivados de amino-nicotinamida (véase, por ejemplo,  
la Publicación Internacional Número WO 01/55114), los compuestos  
anti-sentido (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional  
20 Número WO 01/52904), los peptidomiméticos (véase, por ejemplo, la  
Publicación Internacional Número WO 01/52875), los derivados de  
quinazolina (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de  
Norteamérica Número 6,258,951), los anticuerpos monoclonales  
(véase, por ejemplo, la Patente Europea Número EP 1 086 705 A1),  
25 diferentes 5,10,15,20-tetra-aril-porfirinas y 5,10,15-triaril-corroles

(véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 00/27379), los derivados de ácido alcan-sulfónico y alcan-carboxílico heterocíclicos (véase, por ejemplo, la Patente Alemana Número DE19841985), los derivados de oxindolil-quinazolina (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 99/10349), los derivados de 1,4-diaza-antracina (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,763,441), y los derivados de cinolina (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO 97/34876), y diferentes compuestos de indazol (véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales Números WO 01/02369 y WO 01/53268).

La síntesis de los derivados de 4-hidroxi-quinolona y de 4-hidroxi-quinolina se da a conocer en un número de referencias (por ejemplo, Ukrainets y colaboradores han dado a conocer la síntesis de la 3-(bencimidazol-2-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolina. Ukrainets, I. y colaboradores, Tetrahedron Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. y colaboradores, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241(1992). Ukrainets también ha dado a conocer la síntesis, la actividad anti-convulsiva y anti-tiroides de otras 4-hidroxi-quinolonas y análogos tio, tales como 1H-2-oxo-3-(2-bencimidazolil)-4-hidroxi-quinolina. Ukrainets I. y colaboradores, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. y colaboradores, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. y colaboradores, Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997).

La síntesis de diferentes derivados de quinolina se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 97/48694. Estos compuestos se dan a conocer como capaces de enlazarse con los receptores de hormonas nucleares, y como útiles para estimular la proliferación de los osteoblastos y el crecimiento de hueso. Los compuestos también se dan a conocer como útiles en el tratamiento o en la prevención de las enfermedades asociadas con las familias de receptores de hormonas nucleares.

En la Publicación Internacional Número WO 92/18483, se dan a conocer diferentes derivados de quinolina, en donde el anillo de benceno de la quinolina está sustituido con un grupo azufre. Estos compuestos se dan a conocer como útiles en formulaciones farmacéuticas y como medicamentos.

Los derivados de quinolona y cumarina se han dado a conocer por tener uso en una variedad de aplicaciones no relacionadas con medicina y con formulaciones farmacéuticas. Las referencias que describen la preparación de los derivados de quinolona para utilizarse en composiciones fotopolimerizables o por sus propiedades luminiscentes incluyen: Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,801,212 expedida a Okamoto y colaboradores; Patentes Japonesas Números JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; y JP 63-258903; Patente Europea Número EP 797376; y Patente Alemana Número DE 23 63 459.

Recientemente se han dado a conocer una gran cantidad de compuestos de quinolinona sustituida, incluyendo los compuestos de

ab

quinolinona-bencimidazolilo, y compuestos de quinolinona-bencimidazolilo sustituidos por 4-amino, tales como la 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-quinolin-2(1H)-ona, en referencias tales como las Patentes Números WO 02/22598, WO 2004/043389, WO 2005/047244, U.S. 2004/0220196, U.S. 2005/0137399, WO 2005/046590, y WO 2005/046589. Estos compuestos se dan a conocer por inhibir las VEGF-RTKs. Estos compuestos también se dan a conocer en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicadas Números U.S. 2002/0107392 y U.S. 2003/0028018, y en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,605,617; 6,774,237; 6,762,194; y 6,800,760. Otros de estos compuestos se dan a conocer junto con los nuevos usos de tales compuestos en la inhibición de las cinasas de serina/treonina y de las cinasas de tirosina, en la Publicación Internacional Número WO 2004/018419, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número U.S. 2004/0092535, presentada el 19 de agosto de 2003, y que reivindica prioridad de cada una de las siguientes solicitudes provisionales: Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/405,729 presentada el 23 de agosto de 2002; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/426,107 presentada el 13 de noviembre de 2002; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/426,226 presentada el 13 de noviembre de 2002; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/426,282 presentada el 13 de

al

noviembre de 2002; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/428,210 presentada el 21 de noviembre de 2002; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/460,327 presentada el 3 de abril de 2003; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica : Número 60/460,493 presentada el 3 de abril de 2003; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/478,916 presentada el 16 de junio de 2003; y Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/484,048 presentada el 1 de julio de 2003. La divulgación adicional relacionada con los compuestos de quinolinona y los usos de los mismos se estipula en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica : Número 60/680,722 presentada el 13 de mayo de 2005; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/681,893 presentada el 17 de mayo de 2005; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/546,395, presentada el 20 de febrero de 2004; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/547,103 presentada el 23 de febrero de 2004; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/554,771 presentada el 19 de marzo de 2004; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica : Número 60/647,568 presentada el 27 de enero de 2005; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/669,245 presentada el 6 de abril de 2005; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/538,594 presentada el 23 de

as

enero de 2004; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/683,999 presentada el 23 de mayo de 2005; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 11/061,386 presentada el 18 de febrero de 2005; Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 11/041,191 presentada el 21 de enero de 2005; y Solicitud del TCP Número PCT/US2005/05316 presentada el 18 de febrero de 2005. Recientemente se han dado a conocer compuestos heterocíclicos relacionados con las bencimidazolil-quinolinonas, en la Publicación Internacional Número WO 02/18383, y en las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números U.S. 2002/0103230, y U.S. 6,756,383. Cada una de las referencias de este párrafo se incorpora a la presente como referencia en su totalidad y para todos los propósitos como si se estipulara completamente en la presente.

Aunque se han dado a conocer diferentes compuestos de quinolinona, se necesitan nuevas formulaciones estables, medicamentos, y métodos para administrar estos compuestos, debido a las importantes aplicaciones farmacéuticas que tienen estos compuestos para inhibir la angiogénesis y para el tratamiento del cáncer.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

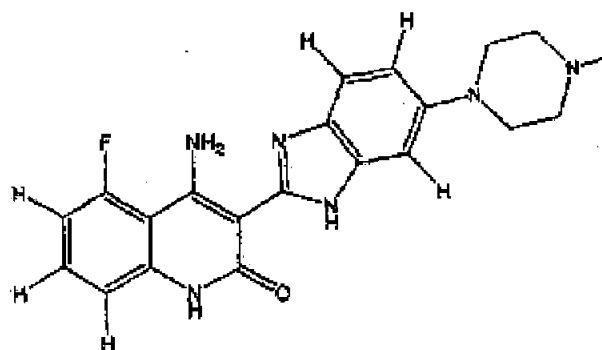
La presente invención proporciona formulaciones farmacéuticas de compuestos de quinolinona, tales como formulaciones de cápsulas o tabletas que incluyen sales de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-



Ab

quinolin-2-ona, y métodos para la preparación y utilización de estas formulaciones. Las formulaciones se pueden producir mediante métodos de mezcla seca o de granulación húmeda.

En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,



I

cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en: (i) celulosa; (ii) lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; (iii) povidona; (iv) dióxido de silicio o talco; (v) un lubricante farmacéuticamente aceptable; y (vi) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, croscármelosa de sodio; o glicolato de almidón de sodio.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero,

o una mezcla de los mismos; cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa, povidona, dióxido de silicio, talco, y un lubricante farmacéuticamente aceptable; y cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en lactosa, almidón, crospovidona, croscarmelosa de sodio, y glicolato de almidón de sodio.

En algunas modalidades, la formulación comprende: (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; (iii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y (iv) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, lactosa, croscarmelosa de sodio, o glicolato de almidón de sodio. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende crospovidona. En otras de estas modalidades, la formulación comprende un almidón, tal como almidón parcialmente pregelatinizado. En otras modalidades, la formulación comprende lactosa.

En algunas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I.

En algunas modalidades, la formulación está contenida dentro de una cápsula o tableta. En algunas de estas modalidades, la masa total del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula, está en el intervalo de 25 miligramos a 500 miligramos.

En algunas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 10

por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

En algunas modalidades, la celulosa utilizada en la formulación es celulosa microcristalina.

En algunas modalidades, la formulación comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 10 al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende a la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la formulación comprende crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

En algunas modalidades, la formulación comprende el almidón en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

En algunas modalidades, la formulación comprende el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por

ciento en peso, K basándose en el peso total de la formulación.

En algunas modalidades, la formulación comprende el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

5 En algunas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 25 por  
10 ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación, el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 4 por  
15 ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

En algunas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del  
20 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 0 por ciento al 50 por ciento del peso total de la formulación; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; y  
25 al almidón en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por

100

ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

La invención también proporciona recipientes de empaque farmacéuticos. En una modalidad, un recipiente de empaque incluye un recipiente de almacenamiento que comprende dos o más cápsulas o tabletas, comprendiendo las cápsulas o tabletas a la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades. En algunas de estas modalidades, el recipiente de almacenamiento comprende polietileno de alta densidad. En algunas de estas modalidades, el recipiente de almacenamiento incluye un rollo de algodón o de rayón, y en algunas modalidades incluye un sello de inducción de calor. En otra modalidad, la invención proporciona un recipiente de empaque farmacéutico que incluye un paquete de burbuja, comprendiendo el paquete de burbuja cuando menos una cápsula o tableta que incluye una formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades.

La invención también proporciona el recubrimiento de una tableta de la presente invención con una sustancia seleccionada a partir del grupo que consiste en azúcar, polímero de celulosa, y polímero de polimetacrilato. En algunas modalidades, ésta también puede incluir el recubrimiento de la tableta con gelatina, o la encapsulación de la tableta con una vaina de gelatina.

La invención también proporciona el coloreo de una tableta o cápsula de la presente invención, con un agente colorante u opacificador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención proporciona un método para producir una formulación farmacéutica. El método incluye: (a)

mezclar una primera mezcla para proporcionar una primera mezcla combinada, comprendiendo la primera mezcla: (i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, y (ii) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa; lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; povidona; dióxido de silicio o talco; un lubricante farmacéuticamente aceptable; y un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio; o glicolato de almidón de sodio. En algunas de estas modalidades, el compuesto de la Fórmula I se mezcla con (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; y (iii) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, o lactosa. El método puede incluir además (b) mezclar ácido esteárico, una sal de ácido esteárico, o una mezcla de los mismos, con la primera mezcla combinada, para proporcionar una segunda mezcla combinada, y/o (c) formar cuando menos una cápsula o cuando menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para producir una formulación farmacéutica. El método incluye: (a) mezclar una mezcla de ingredientes para proporcionar una primera mezcla combinada. La primera mezcla combinada incluye: (i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los

102

mismos, (ii) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa; almidón; lactosa; y povidona; (iii) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en crospovidona; croscarmelosa de sodio; y glicolato de almidón de sodio; (iv) un fluido de granulación seleccionado a partir del grupo que consiste en ácido acuoso; alcohol; alcohol acuoso, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. El método también incluye (b) remover el fluido de granulación. El método incluye además (c) producir una segunda mezcla combinada mediante la mezcla de la primera mezcla combinada con cuando menos un ingrediente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en: (i) crospovidona, croscarmelosa de sodio, o glicolato de almidón de sodio; (ii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y (iii) dióxido de silicio o talco. El método también puede incluir (d) formar cuando menos una cápsula o cuando menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

La invención también proporciona métodos para producir una formulación farmacéutica, en donde la formulación farmacéutica se fabrica utilizando cuando menos un aparato seleccionado a partir del grupo que consiste en: (i) un granulador de lecho fluidizado equipado con un rociador inferior, un rociador superior, o un mecanismo de rocío tangencial; (ii) un granulador de alto esfuerzo cortante; (iii) un granulador de bajo esfuerzo cortante; (iv) un compactador de rodillo; y (v) una prensa de tabletas.

En algunas modalidades del método, la masa total del

103

compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta, está en el intervalo de 25 miligramos a 500 miligramos.

En algunas modalidades del método, la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I. En otras modalidades, la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 50 por ciento, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunas modalidades del método para producir una formulación farmacéutica, la celulosa es celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el almidón es almidón pregelatinizado.

En algunas modalidades, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En algunas de estas modalidades, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende



VOP

el almidón en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende  
5 el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunas modalidades del método para producir una  
formulación farmacéutica, la segunda mezcla combinada comprende  
10 el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende  
la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo  
15 del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; o en una cantidad en el intervalo del 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el  
20 peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunos de estos métodos, el dióxido de silicio está  
presente en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por  
ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla  
combinada. En otros de estos métodos, la celulosa está presente en  
25 una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento del

108

peso total de la segunda mezcla combinada. En todavía otros de estos métodos, el estearato de magnesio está presente en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otro

5 de estos métodos, la segunda mezcla combinada incluye además crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otras de estas modalidades de los métodos, la segunda mezcla combinada comprende dióxido de silicio en una

10 cantidad en el intervalo del 0.5 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento del peso total de la segunda mezcla combinada; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 2 por ciento

15 en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; y la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 4 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunos aspectos, la invención proporciona un método para

20 el tratamiento de cáncer y/o para inhibir la angiogénesis en un sujeto. El método incluye administrar la formulación de acuerdo con cualquiera de las modalidades de la presente al sujeto. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende una cápsula. En otras de estas modalidades, la formulación comprende una tableta.

25 En algunas modalidades del método para el tratamiento de

cáncer y/o para inhibirla angiogénesis en un sujeto, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una  $C_{max}$  de aproximadamente 20 a 4,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 40 a 8,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto.

En algunas modalidades del método para el tratamiento de cáncer y/o la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 10 a 2,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 20 a 4,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración.

En algunas modalidades del método para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, la formulación se administra en una cantidad suficiente para

proporcionar una AUC de aproximadamente 500 a 60,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto, o de  
5 aproximadamente 750 a 120,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto.

En algunas modalidades del método para el tratamiento de  
10 cáncer y/o para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, la formulación se administra una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces al día.

En algunas modalidades del método para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, la  
15 cantidad del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, administrada al sujeto, está en el intervalo de 0.25 a 30 miligramos/kilogramo de peso corporal del sujeto.

20 En algunas modalidades del método para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, el cáncer que se va a tratar se selecciona a partir de carcinoma de próstata, colo-rectal, de mama, mieloma múltiple, pancreático, carcinoma microcelular, leucemia mielógena aguda, leucemia  
25 mielógena crónica, enfermedad mielo-proliferativa, cáncer pulmonar

no microcelular, cáncer pulmonar microcelular, leucemia linfocítica crónica, sarcoma, melanoma, linfoma, cáncer de tiroides, neuroendocrino, de células renales, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, de cerebro, o de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer tiene metástasis.

En algunas modalidades del método para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, el método incluye además administrar la formulación como parte de un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende administrar la formulación diariamente durante 7, 14, 21, ó 28 días, seguidos por 7 ó 14 días sin la administración de la formulación. En algunas de estas modalidades, el ciclo de tratamiento comprende administrar la cantidad del compuesto diariamente durante 7 días, seguidos por 7 días sin la administración del compuesto. En algunas de estas modalidades, el ciclo de tratamiento se repite una o más veces.

Otros objetos, características, y ventajas de la invención serán aparentes a partir de los dibujos y de la siguiente descripción detallada.

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Figura 1 es un patrón de difracción en polvo de rayos-X característico de la Forma A.

La Figura 2 es un esquema que muestra diferentes pasos empleados en la fabricación de las formulaciones de cápsula.

YOH

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona formulaciones de compuestos de quinolinona. Estas formulaciones se pueden utilizar para antagonizar las cinasas de tirosina receptoras, y más particularmente, para inhibir la función de PDGFR $\alpha$  y de PDGFR $\beta$ , bFGF, y/o VEGF-RTK. Estas formulaciones también se pueden utilizar para inhibir otras cinasas de tirosina y diferentes cinasas de serina/treonina. Las formulaciones son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con cáncer y/o que necesiten un inhibidor de VEGF-RTK. Las formulaciones también se pueden utilizar para tratar a un sujeto que necesite un inhibidor de angiogénesis.

Las siguientes abreviaturas y definiciones se utilizan a través de toda esta solicitud:

"AUC" es una abreviatura que se refiere al área debajo de la curva en una gráfica de la concentración de un compuesto en el plasma sanguíneo a través del tiempo.

"API" es una abreviatura que representa el ingrediente farmacéutico activo.

"bFGF" es una abreviatura que representa el factor de crecimiento de fibroblastos básico.

"bFGFR", también referido como FGFR1, es una abreviatura que representa una cinasa de tirosina que interactúa con el factor de crecimiento de fibroblastos FGF.

"C<sub>max</sub>" es una abreviatura que se refiere a la máxima concentración de un compuesto en el plasma, tejido, o sangre de un

110

sujeto al que se haya administrado el compuesto. La  $C_{max}$  típicamente se presenta dentro de varias horas después de la administración de un compuesto a un sujeto.

5 "DVS" es una abreviatura que se refiere a la sorción de vapor dinámica.

"HDPE" es una abreviatura que se refiere al polietileno de alta densidad.

"LLOQ" es una abreviatura que se refiere al límite inferior de cuantificación.

10 "PDGF" es una abreviatura que se refiere al factor de crecimiento derivado de plaquetas. El factor de crecimiento derivado de plaquetas interactúa con las cinasas de tirosina PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ .

15 "PIB" es una abreviatura que representa la formulación en polvo dentro de la botella.

"RH" es una abreviatura que representa la humedad relativa.

"RTK" es una abreviatura que representa la cinasa de tirosina receptora.

20 "VEGF" es una abreviatura que representa el factor de crecimiento endotelial vascular.

"VEGF-RTK" es una abreviatura que representa la cinasa de tirosina receptora del factor de crecimiento endotelial vascular.

"XRPD" es una abreviatura que representa la difracción en polvo de rayos-X.

25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una

111

base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido orgánico, o un aminoácido básico o ácido. Como las sales de las bases inorgánicas, la invención incluye, por ejemplo, los metales alcalinos, tales como sodio o potasio; los metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio o aluminio; y amoniaco. Como las sales de las bases orgánicas, la invención incluye, por ejemplo, trimetil-amina, trietil-amina, piridina, picolina, etanol-amina, dietanol-amina, y trietanol-amina. Como las sales de los ácidos inorgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido borhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Como las sales de los ácidos orgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metan-sulfónico, ácido bencen-sulfónico, y ácido p-toluen-sulfónico. Como las sales de los aminoácidos básicos, la presente invención incluye, por ejemplo, arginina, lisina, y ornitina. Los aminoácidos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido aspártico y ácido glutámico.

El término "sujeto", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier animal que pueda experimentar los efectos benéficos de los métodos de la invención. Por consiguiente, un compuesto de la Fórmula I, las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los tautómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de un tautómero, se pueden administrar a cualquier animal que pueda experimentar los efectos benéficos del compuesto de acuerdo con



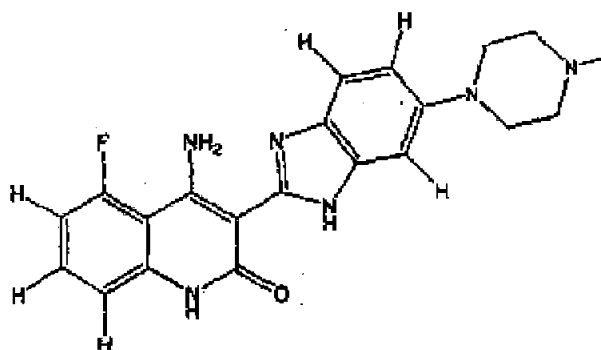
12

los métodos para el tratamiento de cáncer proporcionados por la invención. De una manera preferible, el animal es un mamífero, y en particular es un ser humano, aunque la invención no pretende limitarse de esta manera. Los ejemplos de otros animales adecuados incluyen, pero no se limitan a, ratas, ratones, monos, perros, gatos, reses, caballos, cerdos, ovejas, y similares.

"Tratamiento", dentro del contexto de la presente invención, significa un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o con una enfermedad, o la detención del progreso adicional o del empeoramiento de estos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o del trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto del cáncer, el tratamiento de éxito puede incluir el alivio de los síntomas o la detención del progreso de la enfermedad, como se mida por la reducción en la velocidad del crecimiento de un tumor, la detención en el crecimiento del tumor, la reducción en el tamaño de un tumor, la remisión parcial o completa del cáncer, o el mayor índice de supervivencia o de beneficio clínico.

En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,

113



I

cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que  
consiste en: (i) celulosa; (ii) lactosa, almidón, o una mezcla de los  
10 mismos; (iii) povidona; (iv) dióxido de silicio o talco; (v) un lubricante  
farmacéuticamente aceptable; y (vi) un ingrediente seleccionado a  
partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio, o glicolato de  
almidón de sodio. En otras modalidades, la formulación farmacéutica  
incluye cuando menos dos, tres, o cuatro ingredientes seleccionados  
15 a partir de: (i) celulosa; (ii) lactosa, almidón, o una mezcla de los  
mismos; (iii) povidona; (iv) dióxido de silicio o talco; (v) un lubricante  
farmacéuticamente aceptable; y (vi) un ingrediente seleccionado a  
partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio, o glicolato de  
almidón de sodio.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una  
formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la  
Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente  
aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del  
tautómero, o una mezcla de los mismos; y cuando menos un  
25 ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa,

povidona, dióxido de silicio, talco, y un lubricante farmacéuticamente aceptable; y cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en lactosa, almidón, crospovidona, croscarmelosa de sodio, y glicolato de almidón de sodio.

5           La formulación puede comprender un lubricante farmacéuticamente aceptable que reduzca la adhesión de los polvos a las partes metálicas de las máquinas llenadoras de cápsulas o formadoras de tabletas. Estos lubricantes son bien conocidos en la técnica, e incluyen un ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono,  
10       una sal de un ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono, un éster de ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono, una sal de un éster de un ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono; un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 6,000 a 10,000, y mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos. En algunas modalidades, el  
15       lubricante farmacéuticamente aceptable es ácido esteárico, sales del mismo, ésteres del mismo, sales de los ésteres, o mezclas de los mismos. Por ejemplo, la formulación puede incluir estearato de magnesio, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de zinc, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato  
20       de glicerilo, o estearil-fumarato de sodio. Como será entendido por los expertos en este campo, el ácido esteárico, sus sales, ésteres, y sales de los ésteres, incluyen mezclas de ácidos grasos de 16 y de 18 átomos de carbono, y estas mezclas están dentro del alcance de la invención.

25           La formulación puede comprender, consistir esencialmente en,

15

o consistir en: el compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos, y (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; (iii) ácido esteárico, una sal de ácido esteárico, o una mezcla de los mismos; y (iv) cuando  
5 menos un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, lactosa, croscarmelosa de sodio, o glicolato de almidón de sodio. En algunas modalidades, las formulaciones incluyen (i) celulosa microcristalina; (ii) dióxido de silicio; (iii) estearato de  
10 magnesio; (iv) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón parcialmente pregelatinizado, y lactosa.

La formulación puede incluir la sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I. En algunas modalidades específicas, la sal de ácido láctico es una forma cristalina anhidra, tal como la  
15 Forma A, la cual se describe y se caracteriza con mayor detalle en la sección de Ejemplos de este documento.

La formulación puede estar contenida dentro de una cápsula o tableta. En algunas de estas modalidades, la masa total del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de  
20 ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta, está en el intervalo de 25 miligramos a 500 miligramos. Las cápsulas que se pueden utilizar incluyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina blancas opacas tamaño #0, tales como OS disponibles en Capsugel, o cápsulas de  
25 HPMC disponibles en Quali-V y Shinogi.

116

En algunas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

En algunas modalidades, la celulosa utilizada en la formulación es celulosa microcristalina. En otras modalidades, la celulosa utilizada es celulosa microcristalina silicificada, carboxi-metil-celulosa de sodio, o hidroxipropil-celulosa.

En algunas modalidades, la formulación comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 10 al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende a la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la formulación comprende crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas modalidades, la formulación comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la

117

formulación comprende almidón o lactosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

En algunas modalidades, la formulación comprende el almidón en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

Las formulaciones pueden comprender dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas modalidades, el dióxido de silicio está presente en cantidades en el intervalo del 0.2 por ciento al 5 por ciento, del 0.4 por ciento al 4 por ciento, del 0.5 por ciento al 2 por ciento, del 0.75 por ciento al 1.5 por ciento, o del 0.8 por ciento al 1.2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas modalidades, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En otras modalidades, el dióxido de silicio puede ser reemplazado por dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, tri-silicato de magnesio, o talco, en los mismos o similares porcentajes en peso.

Las formulaciones pueden comprender estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas modalidades, el estearato está presente en cantidades en el

intervalo del 0.2 por ciento al 5 por ciento, del 0.4 por ciento al 4 por ciento, del 0.5 por ciento al 2 por ciento, del 0.75 por ciento al 1.5 por ciento, o del 0.8 por ciento al 1.2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas modalidades, el estearato está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En otras modalidades, el estearato de magnesio puede ser reemplazado por ácido esteárico, sales del mismo, mezclas del mismo, y/u otros lubricantes farmacéuticamente aceptables, en los mismos o similares porcentajes en peso.

En algunas formulaciones, la formulación comprende, consiste esencialmente en, o consiste en el ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 25 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación, el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 4 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

En otras formulaciones, tales como las formulaciones de dosis alta (por ejemplo, de 200 a 500 miligramos o más de ingrediente farmacéutico activo), la composición comprende la sal de ácido

19

láctico del compuesto de la Fórmula I en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento, basándose en el peso total de la formulación, del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, o del 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

En algunas formulaciones, la composición comprende la sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 0 por ciento al 50 por ciento del peso total de la formulación; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; y al almidón en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación, y el almidón en una cantidad en el intervalo del 15 por ciento al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En otras de estas modalidades, la formulación incluye la sal de ácido láctico del compuesto en una



20

cantidad en el intervalo de 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 25 por ciento del peso total de la formulación.

- 5           En algunas formulaciones, la formulación comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al
- 10   2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 0 por ciento al 50 por ciento del peso total de la formulación; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; y la lactosa en
- 15   una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y
- 20   la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación. En otras de estas modalidades, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la
- 25   celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por

ciento del peso total de la formulación.

En algunas formulaciones, la formulación incluye además un antioxidante, un agente quelante, ácido ascórbico, un azúcar reductor, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

5 Los antioxidantes adecuados para las formulaciones orales y otras formulaciones incluyen ácido ascórbico, por ejemplo, del 0.01 al 0.1 por ciento en peso; bisulfito de sodio, por ejemplo, hasta 0.65 miligramos/dosis unitaria; clorhidrato de cisteína, por ejemplo, hasta 16 miligramos/dosis unitaria; metionina, y metabisulfito de sodio, por

10 ejemplo, del 0.01 al 0.1 por ciento en peso. Otros antioxidantes adecuados para las formulaciones orales y otras formulaciones son los azúcares reductores que contienen grupos cetona o aldehído, tales como fructosa, glucosa, arabinosa, y maltosa, por ejemplo, del 1 al 55 por ciento en peso. Los agentes quelantes adecuados

15 incluyen ácido etilen-diamina-tetra-acético (EDTA) y sales del mismo, tales como ácido etilen-diamina-tetra-acético disódico de calcio (edetato de calcio y disodio), y ácido etilen-diamina-tetra-acético de tetrasodio (edetato de tetrasodio), por ejemplo, del 0.005 al 0.1 por ciento en peso; y citrato de sodio, por ejemplo, del 0.3 al 2

20 por ciento en peso.

Las formulaciones farmacéuticas dadas a conocer en la presente son estables. Por ejemplo, la cantidad de degradantes del compuesto de la Fórmula I en las formulaciones de la invención es típicamente menor del 10 por ciento en peso, basándose en el peso

25 total de la formulación, después del almacenamiento de la

formulación durante 3 meses a 40°C y con una humedad ambiental del 75 por ciento. En algunas modalidades, la cantidad de degradantes es menor del 8 por ciento, menor del 5 por ciento, menor del 4 por ciento, menor del 3 por ciento, menor del 2 por ciento, o inclusive menor del 1 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, después del almacenamiento de la formulación durante 3 meses a 40°C y con una humedad ambiental del 75 por ciento.

La invención también proporciona recipientes de empaque farmacéuticos. En una modalidad, un recipiente de empaque incluye un recipiente de almacenamiento que comprende dos o más cápsulas o tabletas, comprendiendo las cápsulas o tabletas a la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades de la presente. En algunas de estas modalidades, una pluralidad de las cápsulas o tabletas comprenden a la formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades. En algunas de estas modalidades, el recipiente de almacenamiento comprende polietileno de alta densidad (HDPE). En algunas de estas modalidades, el recipiente de almacenamiento incluye un rollo de rayón o de algodón, y en algunas modalidades incluye un sello de inducción de calor. En otras modalidades, el recipiente de almacenamiento comprende polietileno de alta densidad sin un rollo de rayón, pero con un sello de inducción de calor. En otras modalidades, la invención proporciona un recipiente de empaque farmacéutico que incluye un paquete de burbuja, tal como un paquete de burbuja Al-Al, o un paquete de poli-



cloruro de vinilo (PVC), o un paquete de poli-cloruro de vinilideno (PVDC), o un paquete de Aclar®. El paquete de burbuja comprende cuando menos una cápsula o tableta que incluye una formulación farmacéutica de cualquiera de las modalidades descritas en la presente.

En otros aspectos, la invención puede proporcionar el recubrimiento de una tableta o cápsula de la presente invención con un material de recubrimiento, tal como azúcar, polímero de celulosa, polímero de poli-metacrilato. Los agentes de recubrimiento de polímero de celulosa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y etilcelulosa. Los agentes de recubrimiento de polímero de poli-metacrilato adecuados incluyen, pero no se limitan a, copolímeros de ácido metacrílico, tales como poli-(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), y poli-(ácido metacrílico-acrilato de etilo); copolímero de metacrilato de amonio, tal como poli-(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetil-amonio-etilo); y poli-(acrilato de etilo-metacrilato de metilo). Otros materiales de recubrimiento que se pueden utilizar incluyen aquéllos que se venden bajo los nombres comerciales Opadry®, Surelease®, Aquacoat®, y Eudragit®. Otro aspecto de la invención puede incluir el recubrimiento de una tableta con gelatina, o la encapsulación de una tableta dentro de una vaina de gelatina.

En otros aspectos, la invención proporciona el material de



recubrimiento para contener un agente colorante farmacéuticamente aceptable. En todavía otro aspecto de la invención, el material de recubrimiento puede contener un opacificante farmacéuticamente aceptable. Los opacificantes adecuados pueden incluir dióxido de titanio o talco.

En un aspecto, la invención proporciona un método para producir una formulación farmacéutica. El método incluye: (a) mezclar una primera mezcla para proporcionar una primera mezcla combinada, comprendiendo la primera mezcla: (i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, y (ii) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa; lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; povidona; dióxido de silicio o talco; un lubricante farmacéuticamente aceptable; y un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio; o glicolato de almidón de sodio. En algunas de estas modalidades, el compuesto de la Fórmula I se mezcla con (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; y (iii) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, o lactosa. El método puede incluir además (b) mezclar ácido esteárico, una sal de ácido esteárico, o una mezcla de los mismos, con la primera mezcla combinada, para proporcionar una segunda mezcla combinada, y/o (c) formar cuando menos una cápsula o cuando menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para producir una formulación farmacéutica. El método incluye: (a) mezclar una mezcla de ingredientes para proporcionar una primera mezcla combinada. La primera mezcla combinada incluye: (i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, (ii) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa; almidón; lactosa; y povidona; (iii) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en crospovidona; croscarmelosa de sodio; y glicolato de almidón de sodio; (iv) un fluido de granulación seleccionado a partir del grupo que consiste en ácido acuoso; alcohol; alcohol acuoso, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Por ejemplo, el fluido de granulación del método puede ser agua o ácido clorhídrico acuoso. El método también incluye (b) remover el fluido de granulación, por ejemplo mediante secado. El método también incluye (c) producir una segunda mezcla combinada mediante la mezcla de la primera mezcla combinada con cuando menos un ingrediente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en: (i) crospovidona, croscarmelosa de sodio, o glicolato de almidón de sodio; (ii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y (iii) dióxido de silicio o talco. Los pasos (a), (b), y (c) se pueden llevar a cabo en secuencia o de una manera simultánea, o el paso (c) se puede llevar a cabo antes del paso (b). El método también puede incluir (d)

formar cuando menos una cápsula o cuando menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

Los métodos para producir las formulaciones farmacéuticas dadas a conocer en la presente pueden incluir el uso de equipo diverso bien conocido por los expertos en este campo.

El equipo adecuado incluye un granulador de lecho fluidizado equipado con un rociador inferior, un rociador superior, o un mecanismo de rocío tangencial; un granulador de alto esfuerzo cortante; un granulador de bajo esfuerzo cortante; un compactador de rodillo; un dimensionador; un rellenedor de cápsulas; y/o una prensa de tabletas. Por consiguiente, por ejemplo, los granuladores de lecho fluido que se pueden utilizar son aquéllos disponibles en Niro Pharma Systems, tales como Sirocco®, Multi-processor®, MP-Micro®, STREA-1®, MP-1 Multi-processor®, así como el granulador de lecho fluido/secador/recubridor disponible en Glatt; los granuladores de alto esfuerzo cortante disponibles en Niro Pharma Systems, tales como Collette Gral®, UltimaGral®, PMA Pharma Matrix®, de Bohle, tales como el mini-granulador Bohle, y de Glatt Air Techniques, tal como el Granulador Vertical Glatt-Powrex; los granuladores de bajo esfuerzo cortante, tales como la Mezcladora-V y el mezclador/granulador Hobart; y los compactadores de rodillos de Fitzpatrick Chilsonators, los Micro-, Mini-, y Macro-pactors Gerteis, y el Compactador de Rodillo Vector TFC; el equipo dimensionador está disponible como el Quadro de Comil, el molino Hammer de Fitzpatrick Chilsonators, y un oscilador disponible con varios

127

vendedores; los rellenos de cápsulas de MG2 (MG), Bosch (GKF), e IMA (Zanasi); y/o una prensa de tabletas, tal como aquella de Manesty, Fette, Courtoy.

5 En algunas modalidades del método, la masa total del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta, está en el intervalo de 25 miligramos a 500 miligramos.

10 En algunas modalidades del método, la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I. En otras modalidades, la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 50 por ciento, basándose en el peso  
15 total de la segunda mezcla combinada, en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; o en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

20 En algunas modalidades del método para producir una formulación farmacéutica, la celulosa es celulosa microcristalina. En algunas modalidades, el almidón es almidón pregelatinizado.

En algunas modalidades, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 10 por  
25 ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la



segunda mezcla combinada. En algunas de estas modalidades, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda  
5 mezcla combinada comprende crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En algunas modalidades, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en  
10 peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende almidón o lactosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende  
15 el almidón en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento  
20 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otras modalidades, el dióxido de silicio está presente en cantidades en el intervalo del 0.2 por ciento al 5 por ciento, del 0.4 por ciento al 4 por ciento, del 0.5 por ciento al 2 por ciento, del 0.75 por ciento al 1.25 por ciento, o del 0.8 al 1.2 por  
25 ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla

nd

combinada. En algunas modalidades, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido esteárico, tal como estearato de magnesio. Por ejemplo, en algunos métodos, el estearato de magnesio está presente en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otras modalidades, el estearato está presente en cantidades en el intervalo del 0.2 por ciento al 5 por ciento, del 0.4 por ciento al 4 por ciento, del 0.5 por ciento al 1.5 por ciento, del 0.75 por ciento al 1.25 por ciento, o del 0.8 al 1.2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En algunas modalidades, el estearato está presente en una cantidad de aproximadamente el 1 por ciento, o el 1 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

El algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; o en una cantidad en el intervalo del 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

En algunos de estos métodos, el dióxido de silicio está

presente en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otros de estos métodos, la celulosa está presente en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento del peso total de la segunda mezcla combinada. En todavía otros de estos métodos, el estearato de magnesio está presente en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otro de estos métodos, la segunda mezcla combinada incluye además crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otras de estas modalidades de los métodos, la segunda mezcla combinada comprende dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.5 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento del peso total de la segunda mezcla combinada; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; y la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 4 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

La invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer y/o para inhibir la angiogénesis en un sujeto. El método incluye administrar la formulación de acuerdo con

B1

cualquiera de las modalidades de la presente al sujeto. En algunas de estas modalidades, la formulación comprende una cápsula o tableta. Los sujetos adecuados incluyen mamíferos, tales como ratas, ratones, monos, y otros primates, perros, gatos, reses, caballos, cerdos, ovejas, y similares. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano, y en algunas de estas modalidades, es un paciente humano con cáncer. En algunas modalidades, la formulación se suministra oralmente como una cápsula o tableta a un paciente, tal como un paciente humano con cáncer.

La formulación se puede administrar en una cantidad suficiente para proporcionar una  $C_{max}$  de aproximadamente 20 a 4,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 40 a 8,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto. En algunas modalidades, la cantidad administrada es suficiente para proporcionar una  $C_{max}$  de aproximadamente 35 a 2,000 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 70 a 4,000 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto, una  $C_{max}$  de aproximadamente 50 a 500 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 100 a 1,000 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto, una  $C_{max}$  de

32

aproximadamente 50 a 250 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 100 a 500 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto, una  $C_{max}$  de aproximadamente 75 a 150 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 150 a 300 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto, una  $C_{max}$  de aproximadamente 100 a 2,000 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 200 a 4,000 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto, o una  $C_{max}$  de 100 a 1,000 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 200 a 2,000 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto.

La formulación también se puede administrar en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 10 a 2,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 20 a 4,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración. En algunas modalidades, la cantidad administrada es suficiente para proporcionar de aproximadamente 20 a 1,000 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración, o de

23

aproximadamente 40 a 2,000 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración; de aproximadamente 40 a 500 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 80 a 1,000 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración; o de aproximadamente 40 a 250 nanogramos/mililitro en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 80 a 500 nanogramos/mililitro en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración.

La formulación también se puede administrar todavía en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC de aproximadamente 500 a 60,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto, o de aproximadamente 750 a 120,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto. En otras de estas modalidades, la cantidad administrada es suficiente para proporcionar una AUC de aproximadamente 1,000 a 30,000 ng\*h/ml en el plasma del sujeto, o de aproximadamente 1,500 a 60,000 ng\*h/ml en la sangre del sujeto. En otras de estas modalidades, la AUC es de aproximadamente 2,000 a 15,000 ng\*h/ml en el plasma del sujeto, o de aproximadamente 3,000 a 30,000 ng\*h/ml en la sangre del sujeto.

Las formulaciones de la invención pueden estar en una cápsula

134

o tableta, suficientes para proporcionar cuando menos uno de:

(a) una  $C_{max}$  de aproximadamente 20 a 4,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 40 a 8,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, después de la administración al sujeto,

(b) de aproximadamente 10 a 2,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 20 a 4,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, 24 horas después de la administración al sujeto, o

(c) una AUC de aproximadamente 500 a 60,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, o de aproximadamente 750 a 120,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del

25

compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, después de la administración al sujeto.

Las formulaciones de la invención pueden estar en una cápsula o tableta, suficientes para proporcionar cuando menos uno de:

(a) una  $C_{max}$  de aproximadamente 50 a 500 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 100 a 1,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, después de la administración,

(b) de aproximadamente 20 a 1,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 40 a 2,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, 24 horas después de la administración, o

(c) una AUC de aproximadamente 1,000 a 30,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de



ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, o de aproximadamente 1,500 a 60,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, después de la administración.

Las formulaciones pueden estar todavía además en una cápsula o tableta, suficientes para proporcionar cuando menos uno de:

(a) una  $C_{max}$  de aproximadamente 50 a 250 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 100 a 500 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, después de la administración,

(b) de aproximadamente 40 a 500 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 80 a 1,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido

láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, 24 horas después de la administración, o

(c) una AUC de aproximadamente 2,000 a 15,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, o de aproximadamente 3,000 a 30,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, después de la administración.

Las formulaciones todavía pueden estar también en una cápsula o tableta, suficientes para proporcionar cuando menos uno de:

(a) una  $C_{max}$  de aproximadamente 75 a 150 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 150 a 300 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, después de la administración,

(b) de aproximadamente 40 a 250 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o

138

la mezcla de los mismos, en el plasma de un sujeto, 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 80 a 500 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido  
5 láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto, 24 horas después de la administración.

En algunas modalidades, cada dosis unitaria de la formulación es suficiente para proporcionar una  $C_{max}$  de aproximadamente 100 a 2,000 miligramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el  
10 tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 200 a 4,000 miligramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido  
15 láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, en la sangre del sujeto; o una  $C_{max}$  de aproximadamente 100 a 1,000 miligramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del  
20 sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 200 a 2,000 miligramos/mililitro del compuesto en la sangre del sujeto después de la administración.

En algunas modalidades del método para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, la  
25 formulación se administra una vez, dos veces, tres veces, o cuatro

veces al día.

La cantidad del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, administrada al  
5 sujeto, puede estar en el intervalo de 0.25 a 30 miligramos/kilogramo de peso corporal del sujeto. En otras modalidades, la cantidad administrada al sujeto puede estar en el intervalo de aproximadamente 25 a 1,500 miligramos/sujeto al día, de aproximadamente 100 a 1,000 miligramos/sujeto al día, o de  
10 aproximadamente 200 a 500 miligramos/sujeto al día.

En algunas modalidades del método para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de angiogénesis en un sujeto, el cáncer que se va a tratar se selecciona a partir de carcinoma de próstata, colo-rectal, de mama, mieloma múltiple, pancreático, carcinoma  
15 microcelular, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, enfermedad mielo-proliferativa, cáncer pulmonar no microcelular, cáncer pulmonar microcelular, leucemia linfoide crónica, sarcoma, melanoma, linfoma, cáncer de tiroides, neuroendocrino, de células renales, gástrico, estromal  
20 gastrointestinal, glioma, de cerebro, mieloma múltiple refractario, o de vejiga. En algunas modalidades, el cáncer tiene metástasis.

En algunas modalidades del método para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, el método incluye además administrar la formulación como parte de un  
25 ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende

administrar la formulación diariamente durante 7, 14, 21, ó 28 días, seguidos por 7 ó 14 días sin la administración de la formulación. En algunas de estas modalidades, el ciclo de tratamiento comprende administrar la cantidad del compuesto diariamente durante 7 días, seguidos por 7 días sin la administración del compuesto. En algunas de estas modalidades, el ciclo de tratamiento se repite una o más veces.

Se pueden incluir ingredientes en adición a los descritos en la presente, en las formulaciones de la presente invención. Los ingredientes adicionales o alternativos se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), el cual se incorpora a la presente como referencia. Los ingredientes adicionales o alternativos incluyen, pero no se limitan a, metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, etil-celulosa, lauril-sulfato de sodio, cab-o-sil, Avicel PH, poli-(acrilato de etilo-metacrilato de metilo), copolímeros de ácido acrílico, tales como, pero no limitándose a, poli-(ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y poli-(ácido metacrílico-metacrilato de etilo), y copolímeros de amino-metacrilato, tales como, pero no limitándose a, poli-(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetil-amonio-etilo).

Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para ser de acción corta, de liberación rápida, de larga acción, y de liberación sostenida. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas

11/11

también se pueden formular para la liberación controlada o para la liberación lenta.

Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad del compuesto que dé como resultado la mejoría de los síntomas. Las dosificaciones específicas se pueden ajustar dependiendo de la condición de la enfermedad, la edad, el peso corporal, las condiciones de salud general, el sexo, la dieta del sujeto, los intervalos de dosis, las vías de administración, la velocidad de excreción, y las combinaciones de fármacos. Cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contengan cantidades efectivas están bien dentro de los límites de la experimentación de rutina, y por consiguiente, están bien dentro del alcance de la presente invención. Una dosis terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de la vía de administración y de la forma de dosificación. El compuesto o los compuestos preferidos de la presente invención son una formulación que exhiba un alto índice terapéutico. El índice terapéutico es la proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos, la cual se puede expresar como la proporción entre la  $LD_{50}$  y la  $ED_{50}$ . La  $LD_{50}$  es la dosis letal para el 50 por ciento de la población, y la  $ED_{50}$  es la dosis terapéuticamente efectiva en el 50 por ciento de la población. La  $LD_{50}$  y la  $ED_{50}$  se determinan mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares animales o en animales experimentales.

Un trastorno de cinasa de tirosina receptora, o una enfermedad mediada por la cinasa de tirosina receptora, que se pueda tratar

11/2

mediante estos métodos proporcionados, incluye cualquier trastorno biológico o enfermedad en donde esté implicada una cinasa de tirosina receptora, o cuya inhibición de la cinasa de tirosina receptora potencia una senda bioquímica que sea defectuosa en el trastorno o en el estado de enfermedad. Los ejemplos de estas enfermedades son cánceres, tales como cáncer de próstata, colorectal, de mama, mieloma múltiple, pancreático, carcinoma microcelular, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, o enfermedad mieloproliferativa.

El Esquema 1 ilustra una ruta sintética de ejemplo para la síntesis de un compuesto utilizado en las formulaciones de la presente invención, y no se debe interpretar para limitar la invención de ninguna manera.

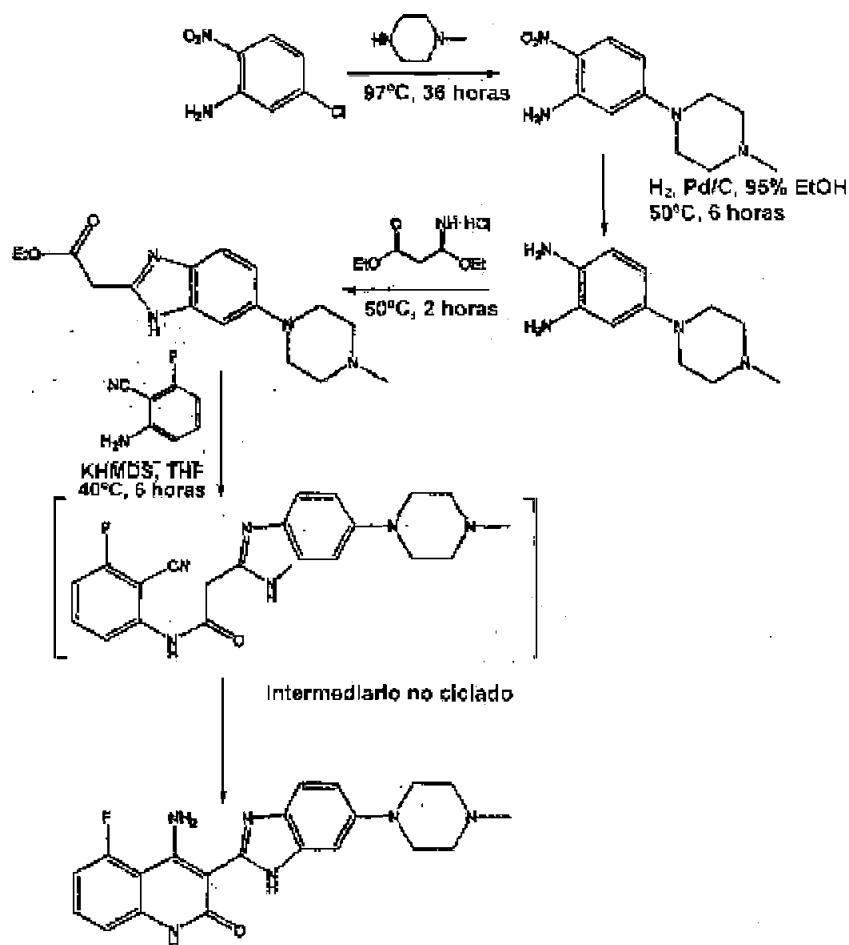
En cualquier formulación, método, o empaque de la presente invención, se contempla que en donde se proporcionen cápsulas, también se pueden proporcionar tabletas, y en donde se proporcionen tabletas, también se pueden proporcionar cápsulas.

20

25

143

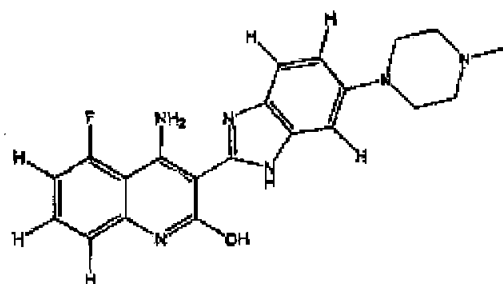
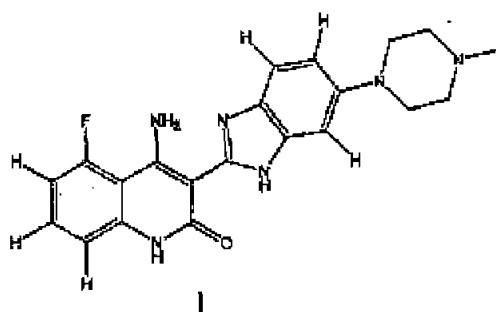
## Esquema 1



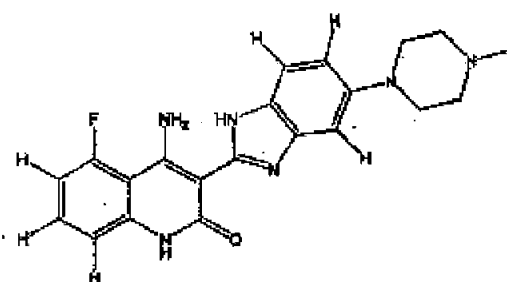
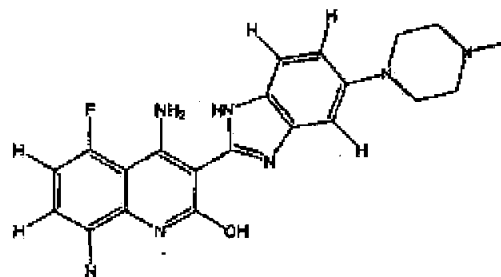
Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que las estructuras químicas dentro de esta memoria descriptiva solamente pueden representar una de las posibles formas tautoméricas a la vez, se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura ilustrada. Por ejemplo, el compuesto que tiene la Fórmula I se muestra en seguida con un tautómero, el Tautómero Ia:



M4

**Tautómero Ia**

En seguida se muestran otros tautómeros del compuesto que tiene la Fórmula I, el Tautómero Ib y el Tautómero Ic:

**Tautómero Ib****Tautómero Ic**



La presente invención, así descrita en general, se entenderá más fácilmente haciendo referencia a los siguientes Ejemplos, los cuales se proporcionan a manera de ilustración, y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

5

### EJEMPLOS

Se utilizan las siguientes abreviaturas en los Ejemplos:

|    |                  |                                                |
|----|------------------|------------------------------------------------|
|    | EtOH             | Etanol.                                        |
|    | H <sub>2</sub> O | Agua.                                          |
|    | HCl              | Ácido clorhídrico.                             |
| 10 | HPLC             | Cromatografía de líquidos de alto rendimiento. |
|    | KHMDS            | Bis-(trimetil-silil)-amida de potasio.         |
|    | LiHMDS           | Bis-(trimetil-silil)-amida de litio.           |
|    | NaHMDS           | Bis-(trimetil-silil)-amida de sodio.           |
|    | NaOH             | Hidróxido de sodio.                            |
| 15 | N <sub>2</sub>   | Nitrógeno.                                     |
|    | TBME             | Terbutil-metil-éter.                           |
|    | THF              | Tetrahidrofurano.                              |

La nomenclatura para los compuestos de ejemplo se proporciona utilizando el software ACD Name versión 5.07 (14 de  
20 noviembre de 2001) disponible en Advanced Chemistry Development, Inc. ChemInnovation NamExpert + Nomenclator<sup>MR</sup>, software de marca disponible en ChemInnovation Software, Inc., y el Autonom versión 2.2 disponible en el paquete de software ChemOffice® Ultra versión 7.0, disponible en CambridgeSoft Corporation, MA). Algunos de los  
25 compuestos y materiales de partida se nombraron utilizando la

hcb

nomenclatura estándar de IUPAC.

Diferentes materiales de partida se pueden obtener de las fuentes comerciales, y se preparan mediante métodos conocidos por un experto en la materia.

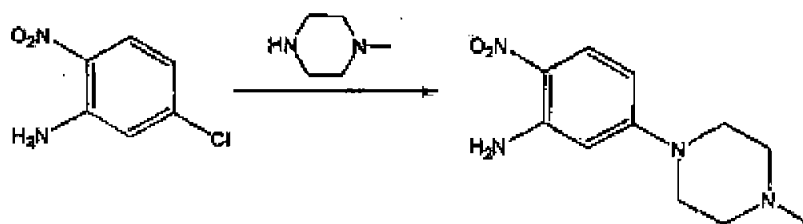
5

### Ejemplo 1

#### Síntesis de la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina

##### Procedimiento A

10



15

20

25

La 5-cloro-2-nitro-anilina (500 gramos, 2.898 moles) y 1-metil-piperazina (871 gramos, 8.693 moles) se colocaron en un matraz de 2,000 mililitros adaptado con un condensador y purgado con N<sub>2</sub>. El matraz se colocó en un baño de aceite a 100°C, y se calentó hasta que reaccionó completamente la 5-cloro-2-nitro-anilina (típicamente durante la noche), como se determinó mediante HPLC. Después de que la HPLC confirmó la desaparición de la 5-cloro-2-nitro-anilina, la mezcla de reacción se vertió directamente (todavía caliente) en 2,500 mililitros de agua a temperatura ambiente con agitación mecánica. La mezcla resultante se agitó hasta que alcanzó la temperatura ambiente, y luego se filtró. El sólido amarillo así obtenido se agregó a 1,000 mililitros de agua, y se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró, y el sólido resultante se lavó con terbutil-metil-éter (500 mililitros, dos veces), y luego se secó al

147

vacio durante 1 hora, utilizando un dique de hule. El sólido resultante se transfirió a una charola de secado, y se secó en un horno al vacío a 50°C hasta obtener un peso constante, para proporcionar 670 gramos (97.8 por ciento) del compuesto del título como un polvo amarillo.

#### Procedimiento B

La 5-cloro-2-nitro-anilina (308.2 gramos, 1.79 moles) se agregó a un matraz de fondo redondo, de 5,000 mililitros, de cuatro cuellos, adaptado con un agitador superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, y sonda de termómetro. Entonces el matraz se purgó con N<sub>2</sub>. Se agregaron 1-metil-piperazina (758.1 gramos, 840 mililitros, 7.57 moles) y etanol prueba 200 (508 mililitros) al matraz de reacción con agitación. El matraz se purgó nuevamente con N<sub>2</sub>, y la reacción se mantuvo bajo N<sub>2</sub>. El matraz se calentó en un manto de calentamiento a una temperatura interna de 97°C (+/- 5°C), y se mantuvo a esta temperatura hasta que la reacción estuvo completa (típicamente durante aproximadamente 40 horas), como se determinó mediante HPLC. Después de que se completó la reacción, se interrumpió el calentamiento, y la reacción se enfrió a una temperatura interna de aproximadamente 20°C a 25°C con agitación, y la reacción se agitó durante 2 a 3 horas. Se agregaron cristales de siembra (0.20 gramos, 0.85 milimoles) de la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina a la mezcla de reacción, a menos que ya se hubiera presentado la precipitación. Se agregó agua (2,450 mililitros) a la mezcla de reacción agitada durante un período de aproximadamente

1 hora, mientras que se mantenía la temperatura interna a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a 30°C. Después de que se terminó la adición de agua, la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 1 hora a una temperatura de 20°C a 30°C. Entonces la mezcla resultante se filtró, y el matraz y la torta del filtro se lavaron con agua (2.56 litros, tres veces). El producto sólido amarillo dorado se secó hasta obtener un peso constante de 416 gramos (rendimiento del 98.6 por ciento) al vacío a aproximadamente 50°C, en un horno al vacío.

#### 10 Procedimiento C

La 5-cloro-2-nitro-anilina (401 gramos, 2.32 moles) se agregó a un matraz de fondo redondo, de cuatro cuellos, de 12 litros, adaptado con un agitador superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, y sonda de termómetro. Entonces el matraz se purgó con N<sub>2</sub>. Se agregaron 1-metil-piperazina (977 gramos, 1.08 litros, 9.75 moles) y etanol al 100 por ciento (650 mililitros) al matraz de reacción con agitación. El matraz se purgó nuevamente con N<sub>2</sub>, y la reacción se mantuvo bajo N<sub>2</sub>. El matraz se calentó en un marco de calentamiento a una temperatura interna de 97°C (+/- 5°C), y se mantuvo a esa temperatura hasta que estuvo completa la reacción (típicamente durante aproximadamente 40 horas), como se determinó mediante HPLC. Después de que se completó la reacción, se interrumpió el calentamiento, y la reacción se enfrió a una temperatura interna de aproximadamente 80°C con agitación, y se agregó agua (3.15 litros) a la mezcla por medio de un embudo de

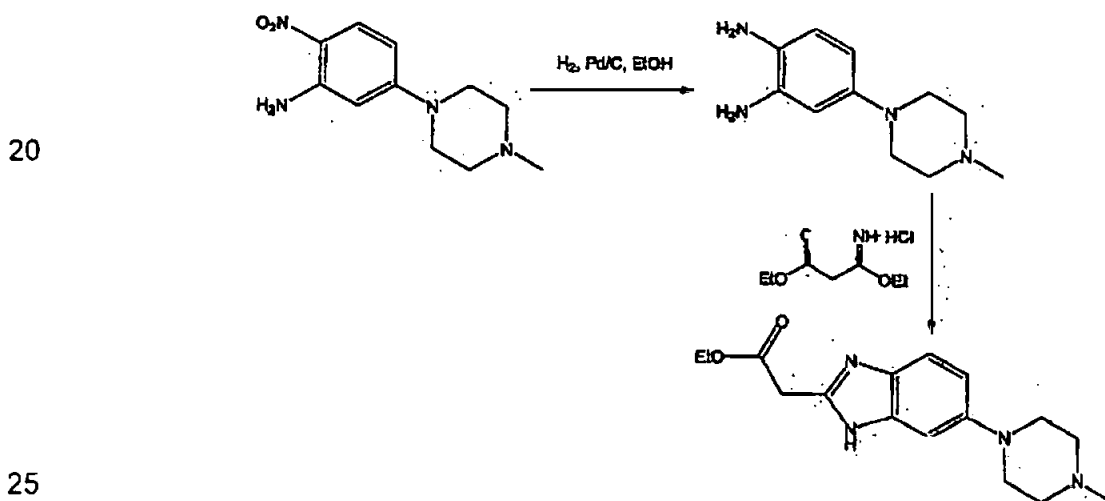
11/19

adición durante un periodo de 1 hora, mientras que se mantenía la temperatura interna a 82°C (+/- 3°C). Después de que se terminó la adición de agua, se interrumpió el calentamiento, y la mezcla de reacción se dejó enfriar durante un periodo no menor de 4 horas a una temperatura interna de 20°C a 25°C. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional a una temperatura interna de 20°C a 30°C. Entonces la mezcla resultante se filtró, y el matraz y la torta del filtro se lavaron con agua (1 litro, una vez), etanol al 50 por ciento (1 litro, una vez), y etanol al 95 por ciento (1 litro, una vez). El producto sólido amarillo dorado se colocó en una charola de secado, y se secó hasta obtener un peso constante de 546 gramos (rendimiento del 99 por ciento) al vacío, a aproximadamente 50°C, en un horno al vacío.

### Ejemplo 2

#### 15      **Síntesis del etil-éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-acético**

##### **Procedimiento A**





Un matraz de cuatro cuellos, de 5,000 mililitros, se adaptó con un agitador, termómetro, condensador, y entrada/salida de gas. El matraz equipado se cargó con 265.7 gramos (1.12 moles, 1.0 equivalentes) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina, y 2,125 mililitros de EtOH prueba 200. La solución resultante se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. En seguida, se agregaron 20.0 gramos de Pd/C al 5 por ciento (H<sub>2</sub>O al 50 por ciento en peso/peso). La reacción se agitó vigorosamente a 40-50°C (temperatura interna), mientras que se burbujeaba H<sub>2</sub> a través de la mezcla. La reacción se monitoreó cada hora para determinar la desaparición de la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina mediante HPLC. El tiempo de reacción típico fue de 6 horas.

Después de que hubo desaparecido toda la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina de la reacción, la solución se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. En seguida, se agregaron 440.0 gramos (2.25 moles) del clorhidrato de 3-etoxi-3-imino-propionato de etilo como un sólido. La reacción se agitó a 40-50°C (temperatura interna), hasta que se completó la reacción. La reacción se monitoreó siguiendo la desaparición del compuesto de diamino mediante HPLC. El tiempo de reacción típico fue de 1 a 2 horas. Después de que se completó la reacción, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de un cojín de material de filtro Celite. El material de filtro Celite se lavó con EtOH absoluto (250 mililitros, dos veces), y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando un aceite color café/naranja espeso. El aceite resultante se absorbió en 850

151

mililitros de una solución de HCl al 0.37 por ciento. Entonces se agregó MeOH sólido (25 gramos) en una porción, y se formó un precipitado. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora, y luego se filtró. El sólido se lavó con H<sub>2</sub>O (400 mililitros, dos veces), y se secó a 50°C en un horno al vacío, proporcionando 251.7 gramos (74.1 por ciento) del etil-éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acético como un polvo amarillo pálido.

#### Procedimiento B

Un matraz encamisado de cuatro cuellos, de 5,000 mililitros, se adaptó con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura, entrada de gas, y burbujeador de aceite. El matraz equipado se cargó con 300 gramos (1.27 moles) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina y 2,400 mililitros de EtOH prueba 200 (la reacción se puede conducir y se ha conducido con etanol al 95 por ciento, y no es necesario utilizar el etanol prueba 200 para esta reacción). La solución resultante se agitó y se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. En seguida, se agregaron 22.7 gramos de Pd/Ca 5 por ciento (H<sub>2</sub>O al 50 por ciento en peso/peso) al matraz de reacción. El recipiente de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Después de purgar con N<sub>2</sub>, el recipiente de reacción se purgó con H<sub>2</sub> manteniendo un flujo lento pero constante de H<sub>2</sub> a través del matraz. La reacción se agitó a 45-55°C (temperatura interna), mientras que se burbujeaba H<sub>2</sub> a través de la mezcla, hasta que se consumió completamente la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitro-anilina, como se determinó mediante HPLC. El tiempo de reacción típico fue de 6



horas.

Después de que hubo desaparecido toda la 5-(4-metil-  
piperazin-1-il)-2-nitro-anilina de la reacción, la solución se purgó con  
N<sub>2</sub> durante 15 minutos. El intermediario de diamina es sensible al  
5 aire, de tal manera que se tuvo cuidado de evitar la exposición al  
aire. Se agregaron 500 gramos (2.56 moles) del clorhidrato de 3-  
etoxi-3-imino-propanoato de etilo a la mezcla de reacción durante un  
período de aproximadamente 30 minutos. La reacción se agitó a 45-  
55°C (temperatura interna) bajo N<sub>2</sub>, hasta que se consumió  
10 completamente la diamina, como se determinó mediante HPLC. El  
tiempo de reacción típico fue de aproximadamente 2 horas. Después  
de que se completó la reacción, la reacción se filtró mientras que  
estaba caliente a través de un cojín de Celite. El matraz de reacción  
y el Celite se lavaron entonces con EtOH prueba 200 (285 mililitros,  
15 tres veces). Los filtrados se combinaron en un matraz de 5,000  
mililitros, y se removieron aproximadamente 3,300 mililitros de etanol  
al vacío, produciendo un aceite color naranja. Se agregaron agua  
(530 mililitros), y luego HCl 1M (350 mililitros) al aceite resultante, y  
la mezcla resultante se agitó. La solución resultante se agitó  
20 vigorosamente mientras que se agregaba NaOH al 30 por ciento (200  
mililitros) durante un período de aproximadamente 20 minutos,  
manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 25-30°C,  
mientras que el pH se llevaba hasta entre 9 y 10. La suspensión  
resultante se agitó durante aproximadamente 4 horas, mientras que  
25 se mantenía la temperatura interna a aproximadamente 20-25°C. La

153

mezcla resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (300 mililitros, tres veces). El sólido recolectado se secó hasta obtener un peso constante a 50°C al vacío, en un horno al vacío, proporcionando 345.9 gramos (90.1 por ciento) del etil-éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acético como un polvo amarillo pálido. En un procedimiento de proceso alternativo, los filtrados se combinaron, y el etanol se removió al vacío, hasta que se hubo removido cuando menos aproximadamente el 90 por ciento. Entonces se agregó agua a un pH neutro al aceite resultante, y la solución se enfrió a aproximadamente 0°C. Luego se agregó lentamente una solución acuosa de NaOH al 20 por ciento con agitación rápida, para llevar el pH hasta 9.2 (leído con un medidor de pH). Entonces la mezcla resultante se filtró y se secó como se describe anteriormente. El procedimiento de proceso alternativo proporcionó el producto bronceado claro a amarillo claro en rendimientos tan altos como del 97 por ciento.

### Ejemplo 3

**Método para reducir el contenido de agua del etil-éster del ácido**

**[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acético**

El etil-éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético (120.7 gramos) que se había procesado previamente y que se había secado hasta un contenido de agua de aproximadamente el 8 al 9 por ciento de H<sub>2</sub>O, se colocó en un matraz de fondo redondo de 2,000 mililitros, y se disolvió en etanol absoluto (500 mililitros). La solución color ámbar se concentró hasta obtener

154

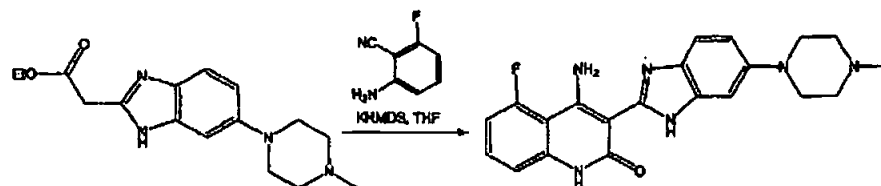
un aceite espeso, utilizando un evaporador giratorio con calentamiento, hasta que se removió todo el solvente. El procedimiento se repitió dos veces más. El aceite espeso así obtenido se dejó en el matraz, y se colocó en un horno al vacío  
5 calentado a 50°C durante la noche. Los resultados del análisis de Karl Fisher indicaron un contenido de agua del 5.25 por ciento. El contenido de agua disminuido obtenido mediante este método proporcionó mayores rendimientos en el procedimiento del Ejemplo 4. Se pueden utilizar otros solventes, tales como tolueno y  
10 tetrahidrofurano, en lugar del etanol, para este proceso de secado.

#### Ejemplo 4

#### **Síntesis de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona**

##### **Procedimiento A**

15



El etil-éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético 8250 gramos, 820 milimoles) (secado con etanol como se describe anteriormente), se disolvió en tetrahidrofurano (3,800 mililitros) en un matraz de 5,000 mililitros adaptado con un condensador, agitador mecánico, sonda de temperatura, y se purgó con argón. Se agregó 2-amino-6-fluoro-  
25 benzonitrilo (95.3 gramos, 700 milimoles) a la solución, y la

45

temperatura interna se elevó hasta 40°C. Cuando se hubieron disuelto todos los sólidos, y cuando la temperatura de la solución hubo alcanzado 40°C, se agregó KHMDS sólido (376.2 gramos, 1,890 milimoles) durante un periodo de 5 minutos. Cuando se completó la  
5 adición de la base de potasio, se obtuvo una solución amarilla heterogénea, y la temperatura interna se elevó a 62°C. Después de un período de 60 minutos, la temperatura interna disminuyó de regreso hasta 40°C, y se determinó que la reacción estaba completa mediante HPLC (no había material de partida ni intermediario no  
10 ciclado presente). La mezcla de reacción espesa se apagó entonces vertiéndola en H<sub>2</sub>O (6,000 mililitros), y agitando la mezcla resultante hasta que alcanzó la temperatura ambiente. Entonces la mezcla se filtró, y el cojín del filtro se lavó con agua (1,000 mililitros, dos veces). El sólido amarillo brillante se colocó en una charola de  
15 secado, y se secó en un horno al vacío a 50°C durante la noche, proporcionando 155.3 gramos (47.9 por ciento) de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona deseada.

#### Procedimiento B

20 Un matraz encamisado de cuatro cuellos, de 5,000 mililitros, equipado con un aparato de destilación, una sonda de temperatura, una entrada de gas de N<sub>2</sub>, un embudo de adición, y un agitador mecánico, se cargó con el etil-éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético (173.0 gramos, 570 milimoles) en el  
25 reactor, y el reactor se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Entonces

156

se cargó tetrahidrofurano seco (2,600 mililitros) en el matraz con  
agitación. Después de que se disolvió todo el sólido, el solvente se  
removió mediante destilación (al vacío o a presión atmosférica (la  
temperatura más alta ayuda a remover el agua)), utilizando el calor  
5 como fue necesario. Después de que se removieron 1,000 mililitros  
del solvente, se detuvo la destilación, y la reacción se purgó con  $N_2$ .  
Entonces se agregaron 1,000 mililitros de tetrahidrofurano seco al  
recipiente de reacción, y cuando se disolvió todo el sólido,  
nuevamente se condujo la destilación (al vacío o a presión  
10 atmosférica), hasta que se removieron otros 1,000 mililitros de  
solvente. Este proceso de agregar tetrahidrofurano seco y de  
remover el solvente se repitió cuando menos cuatro veces (en la  
cuarta destilación, se remueve el 60 por ciento del solvente en lugar  
de solamente el 40 por ciento como en las primeras tres  
15 destilaciones), después de lo cual, se removió una muestra de 1  
mililitro para el análisis de Karl Fisher, con el fin de determinar el  
contenido de agua. Si el análisis mostraba que la muestra contenía  
menos del 0.20 por ciento de agua, entonces se continuaba la  
reacción como se describe en el siguiente párrafo. Sin embargo, si el  
20 análisis mostraba más del 0.20 por ciento de agua, entonces se  
continuaba el proceso de secado descrito anteriormente, hasta que  
se alcanzara un contenido de agua de menos del 0.20 por ciento.

Después de que se alcanzó un contenido de agua de menos de  
aproximadamente el 0.20 por ciento empleando el procedimiento  
25 descrito en el párrafo anterior, el aparato de destilación fue

154

reemplazado con un condensador de reflujo, y la reacción se cargó con el 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo (66.2 gramos, 470 milimoles) (en algunos procedimientos, se utilizan 0.95 equivalentes). Luego la reacción se calentó a una temperatura interna de 38°C a 42°C.

5 Cuando la temperatura interna hubo alcanzado de 38°C a 42°C, se agregó una solución de KHMDs (1,313 gramos, 1.32 moles, KHMDs al 20 por ciento en tetrahidrofurano) a la reacción, por medio del embudo de adición, durante un periodo de 5 minutos, manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 38-50°C durante la adición.

10 Cuando se completó la adición de la base de potasio, la reacción se agitó durante 3.5 a 4.5 horas (en algunos ejemplos, se agitó durante 30 a 60 minutos, y la reacción se puede completar dentro de ese tiempo), mientras que se mantenía la temperatura interna de 38°C a 42°C. Entonces se removió una muestra de la reacción, y se analizó

15 mediante HPLC. Si la reacción no estaba completa, se agregaba solución de KHMDs adicional al matraz durante un periodo de 5 minutos, y la reacción se agitaba a 38-42°C durante 45 a 60 minutos (la cantidad de solución de KHMDs agregada se determinó mediante lo siguiente: si la proporción IPC es  $< 3.50$ , entonces se agregaron

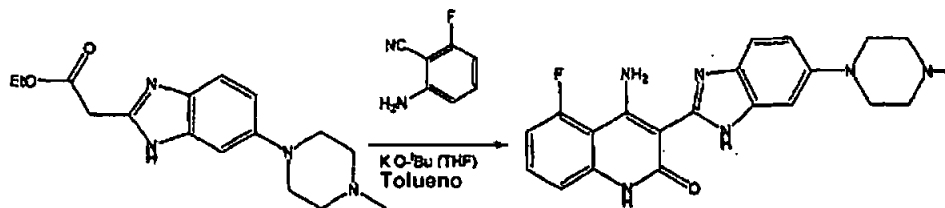
20 125 mililitros; si  $10.0 \geq \text{proporción IPC} \geq 3.50$ , entonces se agregaron 56 mililitros; si  $20.0 \geq \text{proporción IPC} \geq 10$ , entonces se agregaron 30 mililitros. La proporción IPC es igual al área que corresponde a la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona), dividida entre el área

25 correspondiente al intermediario no ciclado. Una vez que se

completó la reacción (proporción IPC >20), el reactor se enfrió a una temperatura interna de 25°C a 30°C, y se cargó agua (350 mililitros) en el reactor, durante un periodo de 15 minutos, mientras que se mantenía la temperatura interna de 25°C a 35°C (en una alternativa, la reacción se condujo a 40°C, y se agregó agua dentro de 5 minutos. El apagado más rápido reduce la cantidad de impurezas que se forman a través del tiempo). Entonces el condensador de reflujo fue reemplazado con un aparato de destilación, y se removió el solvente mediante destilación (al vacío o a presión atmosférica) utilizando calor como fue requerido. Después de que se removieron 1,500 mililitros del solvente, se interrumpió la destilación, y la reacción se purgó con N<sub>2</sub>. Entonces se agregó agua (1,660 mililitros) al matraz de reacción, mientras que se mantenía la temperatura interna a 20-30°C. Luego la mezcla de reacción se agitó a 20-30°C durante 30 minutos, antes de enfriarse a una temperatura interna de 5-10°C, y luego se agitó durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, y el matraz y la torta del filtro se lavaron con agua (650 mililitros, tres veces). El sólido así obtenido se secó hasta obtener un peso constante al vacío a 50°C, en un horno al vacío, para proporcionar 103.9 gramos (rendimiento del 42.6 por ciento) de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona como un polvo amarillo.

VSA

## Procedimiento C



5

El etil-éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético (606 gramos, 2.01 moles) (secado) y el 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo (274 gramos, 2.01 moles) se cargaron en un matraz de cuatro cuellos, de 12 litros, asentado sobre un manto

10 de calentamiento, y adaptado con un condensador, agitador mecánico, entrada de gas, y sonda de temperatura. El recipiente de reacción se purgó con N<sub>2</sub>, y se cargó con tolueno (7.7 litros) en la mezcla de reacción mientras que se agitaba. El recipiente de reacción se purgó nuevamente con N<sub>2</sub>, y se mantuvo bajo N<sub>2</sub>. La

15 temperatura interna de la mezcla se elevó hasta que se alcanzó una temperatura de 63°C (+/- 3°C). La temperatura interna de la mezcla se mantuvo a 63°C (+/- 3°C) mientras que se destilaban aproximadamente 2.6 litros de tolueno del matraz bajo presión reducida (380 +/- 10 torr, cabeza de destilación t = 40°C (+/- 10°C)

20 (se utilizó el análisis de Karl Fisher para verificar el contenido de agua en la mezcla. Si el contenido de agua era mayor del 0.03 por ciento, entonces se agregaron otros 2.6 litros de tolueno, y se repitió la destilación. Este proceso se repitió hasta que se alcanzó un contenido de agua de menos del 0.03 por ciento). Después de que se

25 alcanzó un contenido de agua de menos del 0.03 por ciento, se



160

interrumpió el calentamiento, y la reacción se enfrió bajo  $N_2$  a una temperatura interna de  $17^{\circ}C$  a  $19^{\circ}C$ . Entonces se agregó terbutóxido de potasio en tetrahidrofurano (al 20 por ciento en tetrahidrofurano; 3.39 kilogramos, 6.04 moles de terbutóxido de potasio) a la reacción

5 bajo  $N_2$ , a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura interna de la reacción debajo de  $20^{\circ}C$ . Después de que se terminó la adición del terbutóxido de potasio, la reacción se agitó a una temperatura interna de menos de  $20^{\circ}C$  durante 30 minutos. Luego la temperatura se elevó a  $25^{\circ}C$ , y la reacción se agitó durante cuando menos una

10 hora. Entonces la temperatura se elevó a  $30^{\circ}C$ , y la reacción se agitó durante cuando menos 30 minutos. Luego la reacción se monitoreó para determinar que se había completado, utilizando HPLC, con el fin de verificar el consumo de los materiales de partida (típicamente en dos 2 a 3 horas, se consumieron ambos materiales de partida (menos

15 del 0.5 por ciento por porcentaje de área de la HPLC)). Si la reacción no estaba completa después de 2 horas, se agregaron otros 0.05 equivalentes de terbutóxido de potasio a la vez, y se realizó el proceso hasta que la HPLC mostró que la reacción estaba completa. Después de que se completó la reacción, se agregaron 650 mililitros

20 de agua a la mezcla de reacción agitada. Luego la reacción se calentó a una temperatura interna de  $50^{\circ}C$ , y el tetrahidrofurano se destiló (aproximadamente 3 litros por volumen) bajo presión reducida de la mezcla de reacción. Luego se agregó agua (2.6 litros) por goteo a la mezcla de reacción utilizando un embudo de adición.

25 Entonces la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se agitó

V61

durante cuando menos 1 hora. Luego la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con agua (1.2 litros), con etanol al 70 por ciento (1.2 litros), y con etanol al 95 por ciento (1.2 litros). El sólido amarillo brillante se colocó en una charola de secado, y se secó en un horno  
5 al vacío a 50°C, hasta que se obtuvo un peso constante, proporcionando 674 gramos (85.4 por ciento) de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona deseada.

### Ejemplo 5

#### 10 **Purificación de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona**

Un matraz de cuatro cuellos, de 3,000 mililitros, equipado con un condensador, sonda de temperatura, entrada de gas de N<sub>2</sub>, y agitador mecánico, se colocó en un manto de calentamiento. Luego  
15 el matraz se cargó con la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (101.0 gramos, 0.26 moles), y el sólido amarillo se suspendió en etanol al 95 por ciento (1,000 mililitros) y se agitó. En algunos casos, se utiliza una proporción de solvente de 8:1. Entonces la suspensión se calentó a  
20 un reflujo suave (temperatura de aproximadamente 76°C) con agitación durante un período de aproximadamente 1 hora. Luego la reacción se agitó durante 45 a 75 minutos mientras estaba a reflujo. En este punto, se removió el calentamiento del matraz, y la suspensión se dejó enfriar a una temperatura de 25°C a 30°C. Luego  
25 la suspensión se filtró, y el cojín del filtro se lavó con agua (500

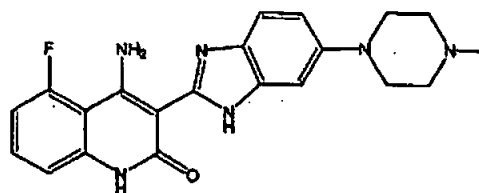
162

mililitros, dos veces). El sólido amarillo se colocó entonces en una charola de secado, y se secó en un horno al vacío a 50°C, hasta que se obtuvo un peso constante (típicamente durante 16 horas), para obtener 97.2 gramos (96.2 por ciento) del producto purificado como un polvo amarillo.

### Ejemplo 6

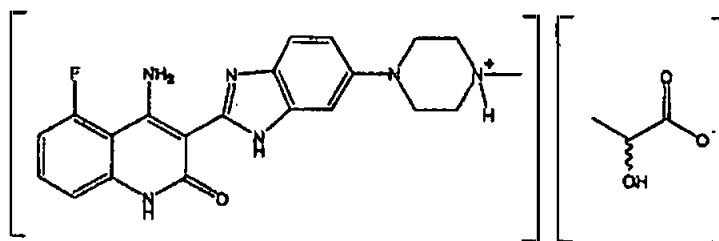
**Preparación de la sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona**

10



Ácido D,L-láctico  
EtOH, H<sub>2</sub>O

15



20

Un matraz encamisado de cuatro cuellos, de 3,000 mililitros, se adaptó con un condensador una sonda de temperatura, una entrada de gas de N<sub>2</sub>, y un agitador mecánico. El recipiente de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante cuando menos 15 minutos, y luego se cargó con la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 gramos, 1.23 moles). Se preparó una solución de ácido D,L-láctico (243.3 gramos, 1.72 moles del monómero - véase el siguiente párrafo), agua (339 mililitros), y

25

67

etanol (1,211 mililitros), y luego se cargó en el matraz de reacción. La agitación se inició a una velocidad media, y la reacción se calentó a una temperatura interna de 68°C a 72°C. La temperatura interna de la reacción se mantuvo de 68°C a 72°C durante 15 a 45 minutos, y luego se interrumpió el calentamiento. La mezcla resultante se filtró a través de una frita de 10 a 20 micras, recolectando el filtrado en un matraz de 12 litros. El matraz de 12 litros se equipó con una sonda de temperatura interna, un condensador de reflujo, un embudo de adición, una entrada y salida de gas, y un agitador superior. El filtrado se agitó entonces a una velocidad media, y se calentó a reflujo (temperatura interna de aproximadamente 78°C). Mientras que se mantenía un suave reflujo, se cargó etanol (3,596 mililitros) al matraz durante un periodo de aproximadamente 20 minutos. El matraz de reacción se enfrió entonces a una temperatura interna en el intervalo de aproximadamente 64°C a 70°C dentro de 15 a 25 minutos, y se mantuvo esta temperatura durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. El reactor se inspeccionó para determinar si había cristales. Si no había cristales presentes, entonces se agregaron cristales de la sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 miligramos, 0.1 por ciento molar) al matraz, y la reacción se agitó a 64-70°C durante 30 minutos, antes de inspeccionar nuevamente el matraz para determinar si había cristales. Una vez que estuvieron presentes los cristales, se redujo la agitación a una baja velocidad, y la reacción se agitó a 64-70°C

164

durante 90 minutos adicionales. Luego la reacción se enfrió a aproximadamente 0°C durante un periodo de aproximadamente 2 horas, y la mezcla resultante se filtró a través de un filtro fritado de 25 a 50 micras. El reactor se lavó con etanol (484 mililitros), y se agitó hasta que la temperatura interna fue de aproximadamente 0°C. Se utilizó el etanol frío para lavar la torta del filtro, y este procedimiento se repitió dos veces más. El sólido recolectado se secó hasta tener un peso constante a 50°C al vacío, en un horno al vacío, proporcionando 510.7 gramos (85.7 por ciento) de la sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona amarilla cristalina. Este procedimiento proporcionó la Forma A de la sal de ácido láctico del compuesto. Típicamente se utilizó un dique de hule o condiciones inertes durante el proceso de filtración. Mientras el sólido seco no aparecía muy higroscópico, la torta del filtro húmeda tendía a recoger agua y a hacerse pegajosa. Se tomaron precauciones para evitar la exposición prolongada de la torta del filtro húmeda a la atmósfera.

El ácido láctico comercial contiene en general de aproximadamente el 8 al 12 por ciento en peso/peso de agua, y contiene dímeros y trímeros en adición al ácido láctico monomérico. La proporción molar del dímero de ácido láctico al monómero es en general de aproximadamente 1.0:4.7. Se puede utilizar ácido láctico de grado comercial en el proceso descrito en el párrafo anterior, debido a que la sal de monolactato se precipita preferencialmente a

165

partir de la mezcla de reacción.

### Ejemplo 7

#### **Análisis de rayos-X de la sal de ácido láctico, Forma A**

##### Estudios Preliminares de Cristalinidad

5           Se llevaron a cabo análisis de XRPD preliminares (difracción en polvo de rayos-X) en un difractómetro de polvo de rayos-X Shimatsu XRD-6000 utilizando radiación de Cu K $\alpha$ . El instrumento está equipado con un tubo de rayos-X de foco fino. El voltaje y el amperaje del tubo se establecieron en 40 kV y en 40 mA, 10 respectivamente. Las ranuras de divergencia y de dispersión se establecieron a un grado, y la ranura de recepción se estableció a 0.15 milímetros. La radiación difractada se detectó mediante un detector de cintilación de NaI. Se utilizó una exploración continua de 2 $\theta$ -2 $\theta$  a 3°/minuto (0.4 segundos/paso de 0.02°) desde 2.5 hasta 15 40°C. Se encontró que la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona exhibe un alto grado de cristalinidad, y tiene una difracción en polvo de rayos-X distinta.

Caracterización de XRPD Adicional del Ácido Láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona. Forma A

20           La difracción en polvo de rayos-X se llevó a cabo con un difractómetro de polvo Philips X'Pert (radiación de cobre K $\alpha$ ). Se utilizaron contenedores de muestras metálicos de 0.4 ó de 0.8 25 milímetros de profundidad (tipo TTK). Debido a la alta potencia de la

166

sustancia de fármaco investigada, los contenedores de muestras se cubrieron con una lámina Kapton delgada después de la preparación en un banco de flujo laminar. La longitud de onda de la radiación de CuK $\alpha$ 1 es de 1.54060 Ångstroms. El tubo de rayos-X se operó a un voltaje de 40 kV, y a una corriente de 40 mA. Se aplicó un tamaño de paso de 0.02°, y un tiempo de conteo de 2.0 a 2.4 segundos por paso. Debido a la densidad de empaque del polvo en el contenedor de muestras, la intensidad registrada puede ser variable, y es difícil distinguir un pequeño fondo amorfo resultante de la lámina Kapton de cualquier sustancia de fármaco amorfa que pudiera estar presente en una muestra obtenida a partir de un experimento de cristalización.

El patrón de difracción en polvo de rayos-X de la Forma A se proporciona en la Figura 1. Se observaron picos 2-teta relativamente prominentes a aproximadamente 5.7, aproximadamente 11.3, aproximadamente 12.4, aproximadamente 15.3, aproximadamente 15.9, aproximadamente 17.0, aproximadamente 19.1, aproximadamente 19.7, aproximadamente 20.5, aproximadamente 20.9, aproximadamente 22.8, aproximadamente 22.3, aproximadamente 23.7, aproximadamente 24.7, aproximadamente 25.0, aproximadamente 25.9, aproximadamente 26.9, y aproximadamente 31.2 grados.

### Ejemplo 8

#### **Higroscopicidad de la Forma A**

La investigación del ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona,

167

Forma A, en un experimento DVS, muestra que debajo de una humedad relativa de aproximadamente el 80 por ciento, la Forma A investigada no es higroscópica (véase la Tabla 1). Todas las mediciones de DVS se llevaron a cabo con un cambio de humedad

5 relativa del 2.5 por ciento por hora. Sin embargo, la exposición a condiciones de humedad relativa arriba del 90 por ciento condujeron a una absorción significativa de agua, la cual no fue completamente reversible durante el tiempo de medición aplicado. Adicionalmente, la absorción de agua no fue completa cuando, a los 4,500 minutos, se

10 exploró de regreso la humedad relativa desde el 95 por ciento hasta el 50 por ciento. Los resultados de la medición de DVS se muestran en las Figuras 2 y 3.

**Tabla 1**

**Cambio de peso inducido por la humedad en las sales de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona**

15

| Forma de sal         | Cambio de porcentaje en peso inducido por la humedad |        |        |
|----------------------|------------------------------------------------------|--------|--------|
|                      | 55% RH                                               | 85% RH | 95% RH |
| Estudio de lactato 1 | 0.61                                                 | 1.39   | 12.84  |
| Estudio de lactato 2 | 0.13                                                 | 0.42   | 2.76   |
| Estudio de lactato 3 | 0.08                                                 | 0.15   | 0.24   |

20

25



168

| Forma de sal          | Cambio de porcentaje en peso<br>inducido por la humedad |        |        |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|--------|--------|
|                       | 55% RH                                                  | 85% RH | 95% RH |
| Estudio de mesilato 1 | 1.88                                                    | 2.38   | 4.12   |
| Estudio de mesilato 2 | 6.32                                                    | 7.65   | 22.63  |
| Estudio de malato 1   | 0.64                                                    | 1.49   | 2.71   |
| Estudio de malato 2   | 0.16                                                    | 0.34   | 0.56   |
| Estudio de malato 3   | 0.08                                                    | 0.18   | 0.30   |

### Ejemplo 9

#### Formulaciones de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)- 1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Se prepararon formulaciones de cápsulas empleando el método general mostrado en la Figura 2. La sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona se preparó como se describe anteriormente, y se utilizó de preferencia la forma cristalina anhidra para preparar las formulaciones descritas en la presente (Forma A). Los excipientes utilizados en las formulaciones incluyen monohidrato de lactosa (por ejemplo, FAST FLO #316, de Foremost Whey Products and DMV Corp.), celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL 101, de FMC

C6A

Corp.), almidón parcialmente pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500, de Colorcon, Inc.), povidona (de ISP o Base), crospovidona (por ejemplo, POLYPLASDONE XL de ISP), dióxido de silicio (por ejemplo, SYLOID 244FP, de Grace Davison, o Cabot), y estearato de magnesio (por ejemplo, de Mallinckrodt).

Se prepararon 12 formulaciones de cápsulas (composiciones 1 a 12), con las cantidades de porcentaje en peso de los ingredientes mostradas en la Tabla 2. Las cápsulas se ajustaron para tener 15 miligramos de ingrediente farmacológico activo (compuesto de la Fórmula I) cada una. Se prepararon tres formulaciones adicionales a una escala de aproximadamente 1.5 kilogramos, en dos concentraciones diferentes (25 miligramos y 100 miligramos (composición 13), y 30 miligramos y 100 miligramos (composiciones 14 y 15)). Los ingredientes y las cantidades utilizadas para preparar las composiciones se muestran en las Tablas 3 a 5.

Dicho de una manera breve, cada uno de los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se combinaron y se mezclaron previamente antes de la molienda. Después de la molienda y la mezcla, se agregó el estearato de magnesio, y la mezcla se combinó una segunda vez. Después de mezclarse con el estearato de magnesio agregado, las composiciones se encapsularon para proporcionar las composiciones de 25 miligramos, 30 miligramos, y 100 miligramos. Para los niveles de composición de 25 y 30 miligramos, se utilizaron cápsulas opacas color naranja suecas tamaño 2, y para las composiciones de 100 miligramos se utilizaron

170

cápsulas de gelatina opaca gris tamaño 0 (CS, Capsugel), o de HPMC (QUALI-V, Shanogi). Se puede emplear el mismo o un procedimiento similar para preparar cápsulas diferentes de los tamaños mostrados en las Tablas 2 a 5. Por ejemplo, se puede emplear el mismo procedimiento para preparar cápsulas de 25 miligramos, 30 miligramos, 50 miligramos, 100 miligramos, 150 miligramos, 200 miligramos, 250 miligramos, 300 miligramos, 350 miligramos, 400 miligramos, 450 miligramos, y 500 miligramos, simplemente ajustando el tamaño de cápsula apropiado y la cantidad de los ingredientes en la composición, como será evidente para los expertos en la materia.

Se evaluó la estabilidad de cada formulación mostrada en la Tabla 2 durante tres meses, mientras que se almacenaron las formulaciones a 40°C/75 por ciento de humedad ambiental. Se encontró que las impurezas y los degradantes eran menos del 0.6 por ciento para todas las formulaciones durante este tiempo, y fueron menos del 0.4 por ciento para las formulaciones húmedas.

**Tabla 2**

**Formulaciones de mezcla seca**

| Comp.<br>ID No. | Tipo de<br>Cápsula | (% en peso/peso) |    |     |    |                  |     |     |
|-----------------|--------------------|------------------|----|-----|----|------------------|-----|-----|
|                 |                    | Lactosa          | CP | SLS | PS | SiO <sub>2</sub> | MCC | API |
| 1               | G                  | 0                | 4  | 1   | 30 | 0                | 30  | 35  |
| 2               | G                  | 0                | 0  | 1   | 30 | 1                | 0   | 68  |

| Comp.<br>ID No. | Tipo de<br>Cápsula | (% en peso/peso) |    |     |    |                  |     |     |     |
|-----------------|--------------------|------------------|----|-----|----|------------------|-----|-----|-----|
|                 |                    | Lactosa          | CP | SLS | PS | SiO <sub>2</sub> | MCC | API |     |
| 5               | 3                  | H                | 30 | 0   | 1  | 30               | 0   | 30  | 9   |
|                 | 4                  | G                | 30 | 0   | 1  | 0                | 0   | 0   | 69  |
|                 | 5                  | G                | 0  | 4   | 0  | 0                | 0   | 30  | 66  |
| 10              | 6                  | G                | 30 | 4   | 0  | 30               | 1   | 0   | 35  |
|                 | 7                  | H                | 30 | 4   | 1  | 0                | 1   | 30  | 34  |
|                 | 8                  | H                | 0  | 4   | 1  | 0                | 1   | 0   | 94  |
|                 | 9                  | H                | 0  | 0   | 0  | 0                | 0   | 0   | 100 |
| 15              | 10                 | H                | 0  | 0   | 0  | 30               | 1   | 30  | 39  |
|                 | 11                 | G                | 30 | 0   | 0  | 0                | 1   | 30  | 39  |
|                 | 12                 | H                | 30 | 4   | 0  | 30               | 0   | 0   | 36  |

- 20 G = Cápsula de gelatina dura.
- H = Cápsula de hidroximetil-propil-celulosa.
- PS = Almidón parcialmente pregelatinizado.
- CP = Crospovidona.
- SLS = Lauril-sulfato de sodio.
- 25 MCC = Celulosa microcristalina.

172

API = Compuesto de la Fórmula I.

Basándose en estos resultados, se prepararon tres formulaciones adicionales (composiciones 13 a 15), como se describe anteriormente. Se encontró que cada composición tiene propiedades deseables de estabilidad y disolución, como se muestra en las Tablas 6 a 15. Por consiguiente, diferentes modalidades incluyen cualquiera de las modalidades descritas en la presente. No se detectaron productos de degradación en ninguna de las formulaciones. Cada una de las composiciones 13 a 15 tuvo excelentes características de disolución. Por ejemplo, el 80 por ciento de la composición 1 se disolvió en 10 minutos, el 85 por ciento de la composición 2 se disolvió en 10 minutos, y el 85 por ciento de la composición 3 se disolvió en 20 minutos. Éstas están todas bien dentro de las normas impuestas por la Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos), en donde se debe disolver el 85 por ciento dentro de 45 minutos. En algunas modalidades, la composición 14 es la formulación de elección. En otras modalidades, la composición 13 o la composición 15 es la formulación de elección.

Se condujo una prueba dentro del proceso para determinar la uniformidad de las mezclas, la distribución de tamaños de partículas (PSD) de la mezcla, y la densidad a granel/asentada para todas las composiciones. Se utilizaron tres configuraciones de empaque para almacenar las cápsulas después de la preparación. En una configuración, las cápsulas se almacenaron en una botella de

123

polietileno de alta densidad (HDPE), con un rollo de rayón y un sello de inducción de calor. En una segunda configuración, se almacenaron las cápsulas en una botella de polietileno de alta densidad sin un rollo de rayón pero con un sello de inducción de calor. En una tercera configuración, las cápsulas se almacenaron en un paquete de burbuja Al-Al. La prueba de estabilidad se llevó a cabo con respecto a la uniformidad del contenido, la apariencia, y las propiedades de disolución. También se emplearon ensayos de HPLC para estudiar la estabilidad de las formulaciones de cápsula.

10

Tabla 3

Composición de cápsula 13

15

20

25

| Ingrediente                                                                                                       |               | 25 mg      | 100 mg     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|------------|
|                                                                                                                   | % (peso/peso) | mg/cápsula | mg/cápsula |
| Sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona | 34.0          | 30.8       | 123.0      |
| Crospovidona                                                                                                      | 4.0           | 3.6        | 14.5       |
| Dióxido de silicio                                                                                                | 1.0           | 0.9        | 3.6        |
| Celulosa                                                                                                          | 60.0          | 54.3       | 217.1      |

174

| Ingrediente           |               | 25 mg      | 100 mg     |
|-----------------------|---------------|------------|------------|
|                       | % (peso/peso) | mg/cápsula | mg/cápsula |
| microcristalina       |               |            |            |
| Estearato de magnesio | 1.0           | 0.9        | 3.6        |
| Total                 | 100.0         | 90.4       | 361.8      |

10

Tabla 4

## Composición de cápsula 14

| Ingrediente                                                                                                       | % (peso/peso) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona | 38.0          |
| Almidón parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)                                                               | 30.0          |
| Dióxido de silicio                                                                                                | 1.0           |
| Celulosa microcristalina                                                                                          | 30.0          |
| Estearato de magnesio                                                                                             | 1.0           |
| Total                                                                                                             | 100.0         |

25

Tabla 5

## Composición de cápsula 15

|    |                                                                                                                   |                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|    | <b>Ingrediente</b>                                                                                                | <b>% (peso/peso)</b> |
| 5  | Sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona | 34.0                 |
|    | Lactosa                                                                                                           | 30.0                 |
| 10 | Dióxido de silicio                                                                                                | 1.0                  |
|    | Celulosa microcristalina                                                                                          | 30.0                 |
|    | Estearato de magnesio                                                                                             | 1.0                  |
| 15 | Total                                                                                                             | 100.0                |

Tabla 6

**Datos de estabilidad para las composiciones de cápsulas  
almacenadas durante 3 meses a 40°C (75% RH)**

|    |                    |                |                                 |                             |                  |                 |
|----|--------------------|----------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------|
| 20 | <b>Formulación</b> | <b>Semanas</b> | <b>Agua mediante<br/>KF (%)</b> | <b>% ensayo<br/>Comp. 1</b> | <b>% de Área</b> |                 |
|    |                    |                |                                 |                             | <b>RRT 0.56</b>  | <b>RRT 1.27</b> |
|    | Composición        | Inicial        | 4.3                             | 98.9                        | -                | 0.16            |
| 25 | 13 (25 mg)         | 4              | 4.8                             | 99.2                        | -                | 0.16            |



12/6

|    | Formulación                | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|----|----------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|    |                            |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
| 5  |                            | 8       | 4.0                     | 103.5               | -         | 0.16     |
|    |                            | 12      | 4.5                     | 100.3               | -         | 0.16     |
|    |                            |         |                         |                     |           |          |
| 10 | Composición<br>13 (100 mg) | Inicial | 4.2                     | 98.1                | 0.05      | 0.16     |
|    |                            | 4       | 4.1                     | 99.3                | -         | 0.16     |
|    |                            | 8       | 3.6                     | 96.4                | -         | 0.17     |
|    |                            | 12      | 3.9                     | 99.0                | -         | 0.16     |
|    |                            |         |                         |                     |           |          |
| 15 | Composición<br>14 (30 mg)  | Inicial | 4.4                     | 99.2                | -         | 0.14     |
|    |                            | 4       | 4.5                     | 102.9               | -         | 0.14     |
|    |                            | 8       | 3.8                     | 100.4               | -         | 0.14     |
|    |                            | 12      | 4.1                     | 99.9                | -         | 0.14     |
|    |                            |         |                         |                     |           |          |
| 20 | Composición<br>14 (100 mg) | Inicial | 4.2                     | 104.6               | -         | 0.14     |
|    |                            | 4       | 4.2                     | 103.1               | -         | 0.14     |
|    |                            | 8       | 3.9                     | 102.2               | -         | 0.14     |
|    |                            | 12      | 4.9                     | 102.6               | -         | 0.14     |
|    |                            |         |                         |                     |           |          |
| 25 | Composición<br>15 (30 mg)  | Inicial | 3.6                     | 100.7               | -         | 0.15     |
|    |                            | 4       | 3.4                     | 102.1               | -         | 0.14     |

5

| Formulación                | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|----------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|                            |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
|                            | 8       | 3.7                     | 101.2               | -         | 0.15     |
|                            | 12      | 3.3                     | 99.3                | -         | 0.15     |
| Composición<br>15 (100 mg) | Inicial | 3.6                     | 99.8                | 0.05      | 0.14     |
|                            | 4       | 3.4                     | 100.5               | -         | 0.15     |
|                            | 8       | 3.3                     | 99.6                | -         | 0.15     |
|                            | 12      | 3.3                     | 99.3                | -         | 0.15     |

10

\*La configuración de empaque fue una botella de polietileno de alta densidad sin rollo de rayón ni sello de inducción de calor.

15

Tabla 7

**Datos de estabilidad para las composiciones de cápsulas  
almacenadas durante 3 meses a 40°C (75% RH)**

20

| Formulación               | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|---------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|                           |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
| Composición<br>13 (25 mg) | Inicial | 4.3                     | 98.9                | -         | 0.16     |
|                           | 4       | 5.3                     | 100.2               | -         | 0.16     |
|                           | 8       | 4.1                     | 100.6               | -         | 0.16     |

25

|    | Formulación                | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|----|----------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|    |                            |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
| 5  |                            | 12      | 4.4                     | 99.2                | -         | 0.16     |
| 10 | Composición<br>13 (100 mg) | Inicial | 4.2                     | 98.1                | 0.05      | 0.16     |
|    |                            | 4       | 4.8                     | 99.7                | -         | 0.16     |
|    |                            | 8       | 3.7                     | 97.7                | -         | 0.16     |
|    |                            | 12      | 3.5                     | 97.8                | -         | 0.16     |
| 15 | Composición<br>14 (30 mg)  | Inicial | 4.4                     | 99.2                | -         | 0.14     |
|    |                            | 4       | 4.3                     | 102.7               | -         | 0.14     |
|    |                            | 8       | 3.8                     | 99.3                | -         | 0.14     |
|    |                            | 12      | 3.8                     | 99.4                | -         | 0.14     |
| 20 | Composición<br>14 (100 mg) | Inicial | 4.2                     | 104.6               | -         | 0.14     |
|    |                            | 4       | 4.3                     | 102.5               | -         | 0.14     |
|    |                            | 8       | 4.2                     | 101.7               | -         | 0.14     |
|    |                            | 12      | 4.7                     | 101.2               | -         | 0.14     |
| 25 | Composición<br>15 (30 mg)  | Inicial | 3.6                     | 100.7               | -         | 0.15     |
|    |                            | 4       | 3.3                     | 101.5               | -         | 0.15     |
|    |                            | 8       | 4.1                     | 101.6               | -         | 0.15     |

5

| Formulación                | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|----------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|                            |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
|                            | 12      | 3.5                     | 100.3               | -         | 0.15     |
| Composición<br>15 (100 mg) | Inicial | 3.6                     | 99.8                | 0.05      | 0.14     |
|                            | 4       | 3.3                     | 100.1               | -         | 0.15     |
|                            | 8       | 3.2                     | 99.3                | -         | 0.15     |
|                            | 12      | 3.6                     | 98.5                | -         | 0.15     |

10

\*La configuración de empaque fue una botella de polietileno de alta densidad con rollo de rayón y sello de inducción de calor.

15

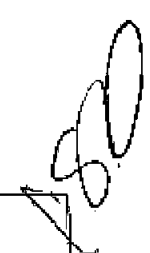
**Tabla 8**

**Datos de estabilidad para las composiciones de cápsulas almacenadas durante seis meses a 40°C (75% RH)**

20

| Formulación               | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|---------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|                           |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
| Composición<br>14 (30 mg) | Inicial | 4.4                     | 99.2                | -         | 0.14     |
|                           | 4       | 4.5                     | 102.9               | -         | 0.14     |
|                           | 8       | 3.8                     | 100.4               | -         | 0.14     |
|                           | 12      | 4.1                     | 99.9                | -         | 0.14     |

25



| Formulación                | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|----------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|                            |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
|                            | 24      | 4.5                     | 98.1                | -         | 0.15     |
| Composición<br>14 (100 mg) | Inicial | 4.2                     | 104.6               | -         | 0.14     |
|                            | 4       | 4.2                     | 103.1               | -         | 0.14     |
|                            | 8       | 3.9                     | 102.2               | -         | 0.14     |
|                            | 12      | 4.9                     | 102.6               | -         | 0.14     |
|                            | 24      | 4.3                     | 102.3               | -         | 0.15     |

\*La configuración de empaque fue una botella de polietileno de alta densidad sin rollo de rayón ni sello de inducción de calor.

**Tabla 9**

**Datos de estabilidad para las composiciones de cápsulas almacenadas durante 3 meses a 40°C (75% RH)**

| Formulación               | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|---------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|                           |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
| Composición<br>14 (30 mg) | Inicial | 4.4                     | 99.2                | -         | 0.14     |
|                           | 4       | 4.3                     | 102.7               | -         | 0.14     |
|                           | 8       | 3.8                     | 99.3                | -         | 0.14     |

5

10

| Formulación                | Semanas | Agua mediante<br>KF (%) | % ensayo<br>Comp. 1 | % de Área |          |
|----------------------------|---------|-------------------------|---------------------|-----------|----------|
|                            |         |                         |                     | RRT 0.56  | RRT 1.27 |
|                            | 12      | 3.8                     | 99.4                | -         | 0.14     |
|                            | 24      | 5.3                     | 99.2                | -         | 0.15     |
| Composición<br>14 (100 mg) | Inicial | 4.2                     | 104.6               | -         | 0.14     |
|                            | 4       | 4.3                     | 102.5               | -         | 0.14     |
|                            | 8       | 4.2                     | 101.7               | -         | 0.14     |
|                            | 12      | 4.7                     | 101.2               | -         | 0.14     |
|                            | 24      | 5.0                     | 101.4               | -         | 0.15     |

15

\*La configuración de empaque fue una botella de polietileno de alta densidad con rollo de rayón y sello de inducción de calor.

#### Estabilidad de Disolución

20

Se determinó la estabilidad de disolución de las composiciones farmacéuticas 13, 14, y 15, en fluido gástrico simulado, utilizando un Aparato USP II a 50 revoluciones por minuto. Las composiciones se probaron en dosificaciones de ingrediente farmacológico activo de 100 miligramos y de 25 ó 30 miligramos. Se encontró que cada composición se disuelve completamente en el fluido gástrico simulado después de 60 minutos. Los resultados de los estudios de estabilidad se muestran en las Tablas 10 a 15.

25

**Tabla 10**

**Estabilidad de disolución de la composición 13 - composición de  
cápsula (25 miligramos) almacenada a 40°C (75% RH)**

| Tiempo<br>(min) | Inicial | 1 mes<br>con<br>rayón | 2 meses<br>con<br>rayón | 3 meses<br>con<br>rayón | 1 mes<br>sin<br>rayón | 2 meses<br>sin<br>rayón | 3 meses<br>sin<br>rayón |
|-----------------|---------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 10              | 80.9    | 89.7                  | 81.0                    | 85.9                    | 81.3                  | 78.9                    | 69.6                    |
| 20              | 88.1    | 99.9                  | 94.1                    | 92.0                    | 92.0                  | 90.9                    | 85.8                    |
| 30              | 94.1    | 105.5                 | 97.6                    | 95.3                    | 98.3                  | 95.1                    | 92.2                    |
| 45              | 96.5    | 108.6                 | 99.7                    | 97.9                    | 102.5                 | 98.9                    | 97.0                    |
| 60              | 99.4    | 110.0                 | 100.6                   | 99.2                    | 102.3                 | 100.5                   | 99.2                    |

**Tabla 11**

**Estabilidad de disolución de la composición 13 - composición de  
cápsula (100 miligramos) almacenada a 40°C (75% RH)**

| Tiempo<br>(min) | Inicial | 1 mes<br>con<br>rayón | 2 meses<br>con<br>rayón | 3 meses<br>con<br>rayón | 1 mes<br>sin<br>rayón | 2 meses<br>sin<br>rayón | 3 meses<br>sin<br>rayón |
|-----------------|---------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 10              | 85.6    | 77.8                  | 79.2                    | 79.4                    | 70.0                  | 69.4                    | 77.4                    |
| 20              | 91.6    | 89.1                  | 89.2                    | 88.2                    | 84.1                  | 85.0                    | 88.6                    |

183

| Tiempo (min) | Inicial | 1 mes con rayón | 2 meses con rayón | 3 meses con rayón | 1 mes sin rayón | 2 meses sin rayón | 3 meses sin rayón |
|--------------|---------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| 30           | 93.7    | 93.6            | 91.9              | 91.5              | 92.9            | 89.8              | 93.3              |
| 45           | 94.7    | 95.8            | 94.3              | 94.4              | 96.4            | 93.1              | 96.4              |
| 60           | 95.2    | 97.3            | 95.7              | 95.9              | 98.0            | 94.7              | 98.2              |

5

Tabla 12

**Estabilidad de disolución de la composición 14 - composición de cápsula (30 miligramos) almacenada a 40°C (75% RH)**

| Tiempo (min) | Inicial | 1 mes con rayón | 2 meses con rayón | 3 meses con rayón | 6 meses con rayón |
|--------------|---------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 10           | 92.0    | 94.0            | 87.2              | 97.3              | 96.3              |
| 20           | 97.4    | 101.1           | 95.0              | 100.6             | 102.3             |
| 30           | 98.6    | 104.7           | 98.4              | 102.3             | 104.1             |
| 45           | 99.6    | 106.6           | 100.4             | 103.5             | 105.1             |
| 60           | 100.1   | 105.7           | 100.6             | 103.9             | 105.8             |

15

20

25



104

5

10

| Tiempo<br>(min) | Inicial | 1 mes sin<br>rayón | 2 meses sin<br>rayón | 3 meses sin<br>rayón | 6 meses<br>sin rayón |
|-----------------|---------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 10              | 92.0    | 99.6               | 89.9                 | 89.4                 | 97.4                 |
| 20              | 97.4    | 103.6              | 97.4                 | 97.4                 | 101.7                |
| 30              | 98.6    | 104.2              | 99.4                 | 99.9                 | 103.4                |
| 45              | 99.5    | 105.7              | 101.1                | 101.5                | 104.4                |
| 60              | 100.1   | 105.1              | 101.7                | 102.1                | 104.8                |

Tabla 13

**Estabilidad de disolución de la composición 14 - composición de  
cápsula (100 miligramos) almacenada a 40°C (75% RH)**

15

20

25

| Tiempo<br>(min) | Inicial | 1 mes<br>con<br>rayón | 2 meses<br>con<br>rayón | 3 meses<br>con<br>rayón | 1 mes<br>sin<br>rayón | 2 meses<br>sin<br>rayón | 3 meses<br>sin<br>rayón |
|-----------------|---------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 10              | 94.0    | 94.8                  | 99.5                    | 95.7                    | 95.5                  | 94.0                    | 100.7                   |
| 20              | 100.7   | 100.1                 | 104.0                   | 100.8                   | 100.1                 | 99.9                    | 104.4                   |
| 30              | 102.4   | 102.0                 | 104.9                   | 102.7                   | 101.5                 | 101.9                   | 105.2                   |
| 45              | 104.5   | 103.9                 | 105.6                   | 102.0                   | 102.7                 | 103.2                   | 105.8                   |
| 60              | 105.0   | 104.5                 | 106.0                   | 102.6                   | 103.3                 | 104.2                   | 106.1                   |

195

Tabla 14

**Estabilidad de disolución de la composición 15 - composición de  
cápsula (30 miligramos) almacenada a 40°C (75% RH)**

5

| Tiempo<br>(min) | Inicial | 1 mes<br>con<br>rayón | 2 meses<br>con<br>rayón | 3 meses<br>con<br>rayón | 1 mes<br>sin<br>rayón | 2 meses<br>sin<br>rayón | 3 meses<br>sin<br>rayón |
|-----------------|---------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 10              | 89.4    | 73.2                  | 75.7                    | 62.7                    | 74.0                  | 76.0                    | 76.3                    |
| 20              | 98.3    | 97.3                  | 95.0                    | 89.8                    | 94.5                  | 96.1                    | 93.9                    |
| 30              | 100.3   | 101.3                 | 99.5                    | 95.7                    | 101.2                 | 99.3                    | 99.3                    |
| 45              | 101.6   | 103.6                 | 101.4                   | 98.7                    | 104.4                 | 101.3                   | 101.8                   |
| 60              | 101.4   | 107.2                 | 102.2                   | 100.4                   | 106.7                 | 102.2                   | 102.8                   |

10

15

Tabla 15

**Estabilidad de disolución de la composición 15 - composición de  
cápsula (100 miligramos) almacenada a 40°C (75% RH)**

20

| Tiempo<br>(min) | Inicial | 1 mes<br>con<br>rayón | 2 meses<br>con<br>rayón | 3 meses<br>con<br>rayón | 1 mes<br>sin<br>rayón | 2 meses<br>sin<br>rayón | 3 meses<br>sin<br>rayón |
|-----------------|---------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 10              | 74.1    | 68.2                  | 66.4                    | 59.9                    | 62.4                  | 61.4                    | 52.0                    |
| 20              | 96.9    | 92.9                  | 90.7                    | 90.1                    | 90.9                  | 87.4                    | 82.6                    |
| 30              | 99.1    | 97.7                  | 95.8                    | 97.1                    | 97.9                  | 94.3                    | 94.2                    |

25

| Tiempo<br>(min) | Inicial | 1 mes<br>con<br>rayón | 2 meses<br>con<br>rayón | 3 meses<br>con<br>rayón | 1 mes<br>sin<br>rayón | 2 meses<br>sin<br>rayón | 3 meses<br>sin<br>rayón |
|-----------------|---------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 45              | 100.2   | 99.2                  | 98.0                    | 98.7                    | 100                   | 96.9                    | 98.0                    |
| 60              | 99.8    | 100.6                 | 99.1                    | 99.4                    | 101                   | 98.0                    | 99.7                    |

### Ejemplo 10

**Estudios de análisis de polvo sobre las formulaciones de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona**

Se emprendió un estudio de carga de fármaco del API en una concentración de 200 miligramos. Las formulaciones marcadas como Composiciones 16, 17, 18, y 19 (Tablas 16 a 19), en cargas del 70 por ciento, 60 por ciento, 50 por ciento, y 60 por ciento, respectivamente, se prepararon utilizando técnicas de mezcla en bolsa de polietileno. El API y los excipientes, con la excepción del estearato de magnesio, se mezclaron en bolsa, en una bolsa de polietileno durante 3 minutos. Luego la mezcla se pasó a través de un tamiz manual de malla número 30, y se cargó en bolsas de polietileno durante 3 minutos de mezcla en bolsa adicional. Entonces se pasó el estearato de magnesio a través del tamiz manual de malla número 30, se agregó a la mezcla, y se mezcló en bolsa durante otros 3 minutos o hasta que la mezcla apareció uniforme mediante inspección visual.

187

Todas las composiciones se evaluaron en la concentración de 200 miligramos para determinar las propiedades de flujo aceptables. Toda la prueba de flujo se evaluó mediante la determinación del Índice Carr. El Índice Carr se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:  $(\text{densidad asentada} - \text{densidad a granel}) / (\text{densidad asentada})$ . La Tabla 20 muestra los resultados de la evaluación, incluyendo la densidad a granel, la densidad asentada, el Índice Carr, y el ángulo de reposo. Se encontró que cada una de las composiciones mostradas en las Tablas 16 a 19 tienen propiedades de flujo aceptables. Por consiguiente, varias modalidades incluyen cualquiera de las composiciones descritas en la presente.

Tabla 16

## Composición 16 en el tamaño de cápsula "0"

| Ingrediente                                                                                                       | Composición 16 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                                                                                   | % (peso/peso)  | Mg/cápsula |
| Sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona | 70             | 246.00     |
| Almidón parcialmente pregelatinizado                                                                              | 13             | 45.69      |

| Ingrediente           | Composición 16 |            |
|-----------------------|----------------|------------|
|                       | % (peso/peso)  | Mg/cápsula |
| Cab-o-sil             | 1              | 3.51       |
| Avicel PH 102         | 13             | 45.69      |
| Crospovidona          | 2              | 7.03       |
| Estearato de magnesio | 1              | 3.51       |
| Total                 | 100            | 351.43     |

**Composición 17 en el tamaño de cápsula "0EL"**

| Ingrediente                                                                                                                      | Composición 17 |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                                                                                                  | % (peso/peso)  | Mg/cápsula |
| Sal de ácido láctico de la<br>4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-<br>metil-piperazin-1-il)-1H-<br>bencimidazol-2-il]-1H-<br>quinolin-2-ona | 60             | 249.00     |
| Almidón parcialmente<br>pregelatinizado                                                                                          | 18             | 74.70      |
| Cab-o-sil                                                                                                                        | 1              | 4.15       |

| Ingrediente           | Composición 17 |            |
|-----------------------|----------------|------------|
|                       | % (peso/peso)  | Mg/cápsula |
| Avicel PH 102         | 18             | 74.70      |
| Crospovidona          | 2              | 8.30       |
| Estearato de magnesio | 1              | 4.15       |
| Total                 | 100            | 415.00     |

**Composición 18 en el tamaño de cápsula "0EL"**

| Ingrediente                                                                                                                      | Composición 18 |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                                                                                                  | % (peso/peso)  | Mg/cápsula |
| Sal de ácido láctico de la<br>4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-<br>metil-piperazin-1-il)-1H-<br>bencimidazol-2-il]-1H-<br>quinolin-2-ona | 50             | 246.00     |
| Almidón parcialmente<br>pregelatinizado                                                                                          | 23             | 113.16     |
| Cab-o-sil                                                                                                                        | 1              | 4.92       |

100

| Ingrediente           | Composición 18 |            |
|-----------------------|----------------|------------|
|                       | % (peso/peso)  | Mg/cápsula |
| Avicel PH 102         | 23             | 113.16     |
| Crospovidona          | 2              | 9.84       |
| Estearato de magnesio | 1              | 4.92       |
| Total                 | 100            | 492.00     |

## Composición 19 en el tamaño de cápsula "0EL"

| Ingrediente                                                                                                                      | Composición 19 |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------|
|                                                                                                                                  | % (peso/peso)  | Mg/cápsula |
| Sal de ácido láctico de la<br>4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-<br>metil-piperazin-1-il)-1H-<br>bencimidazol-2-il]-1H-<br>quinolin-2-ona | 60             | 246.00     |
| Almidón parcialmente<br>pregelatinizado                                                                                          | 30             | 123.00     |
| Cab-o-sil                                                                                                                        | 1              | 4.10       |
| Avicel PH 102                                                                                                                    | 6              | 24.60      |

val

| Ingrediente           | Composición 19 |            |
|-----------------------|----------------|------------|
|                       | % (peso/peso)  | Mg/cápsula |
| Crospovidona          | 2              | 8.20       |
| Estearato de magnesio | 1              | 4.10       |
| Total                 | 100            | 410.00     |

Tabla 20

Valores de Índice Carr para las composiciones 16, 17, 18, y 19

| Tamaño o propiedad | Composición 16 | Composición 17 | Composición 18 | Composición 19 |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Malla 40           | 5.9            | 4.4            | 2.3            | 5.1            |
| Malla 60           | 21.8           | 18.3           | 11.4           | 18.3           |
| Malla 80           | 8.7            | 8.7            | 7.8            | 9.4            |
| Malla 120          | 12.9           | 13.9           | 13.7           | 12.6           |
| Malla 200          | 20.4           | 21.9           | 24.9           | 25.6           |
| Malla 325          | 18.0           | 19.4           | 21.8           | 16.5           |
| Charola            | 12.3           | 13.5           | 18.0           | 12.5           |
|                    |                |                |                |                |
| Densidad a         | 0.48           | 0.54           | 0.51           | 0.52           |



5

10

| Tamaño o propiedad       | Composición 16 | Composición 17 | Composición 18 | Composición 19 |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| granel (g/ml)            |                |                |                |                |
| Densidad asentada (g/ml) | 0.60           | 0.64           | 0.62           | 0.67           |
| Índice Carr (5)          | 20.0           | 15.6           | 12.9           | 22.4           |
| Ángulo de reposo (°)     | 28.4           | 25.1           | N/A            | 29.2           |

15

### Ejemplo 11

**Formulaciones granuladas en húmedo de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona**

20

Se prepararon formulaciones de cápsula de una manera similar al método general del Ejemplo 10, con dos pasos adicionales: (1) La mezcla primaria se lleva a cabo en la presencia de un fluido de granulación, tal como fluidos acuosos, alcohólicos, o hidro-alcohólicos, y (2) se utiliza un paso de secado para remover el fluido de granulación. La sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona se preparó como se describe anteriormente, y se utilizó de preferencia

25

103

la forma cristalina anhidra para preparar las formulaciones descritas en la presente (Forma A). Las diferentes formulaciones se prepararon a una escala de aproximadamente 15 gramos, y cada cápsula se dirigió para contener aproximadamente 15 miligramos del API. En adición a la sal de ácido láctico de la 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, se agregaron monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, y almidón parcialmente pregelatinizado como diluyentes; se agregó povidona como un aglutinante; se agregó crospovidona como un desintegrante; se agregó dióxido de silicio como un auxiliar de flujo; se agregó lauril-sulfato de sodio como un agente humectante; y se agregó agua o HCl 0.5N como el solvente o el fluido de granulación.

El procedimiento fue como sigue: todos los ingredientes se combinaron y se premezclaron en seco (2 minutos con la hélice a 650 revoluciones por minuto, y la picadora a 2,500 revoluciones por minuto), con la excepción del lauril-sulfato de sodio y la mitad de la crospovidona. El lauril-sulfato de sodio, cuando estaba presente, se disolvió en el fluido de granulación. Mientras se mezclaba a una velocidad de la hélice de 650 (picadora apagada), se agregaba el fluido de granulación mediante pipeta a la mezcla. Después de que se terminó la adición del líquido de granulación, se activó la picadora (2,500 revoluciones por minuto), y la mezcla se combinó adicionalmente durante 2 minutos. La mezcla de granulación húmeda se pasó a través de un tamiz de malla 20, y la mezcla se secó en un horno a aproximadamente 50°C, hasta que la pérdida al secarse fue

menor del 1 por ciento. La granulación se dimensionó nuevamente con un tamiz de malla 20, y se mezcló adicionalmente con la crospovidona restante durante 10 minutos. Las composiciones se encapsularon para proporcionar los 15 miligramos de API en cada cápsulas. Las cápsulas utilizadas fueron ya sea cápsulas de gelatina blancas opacas tamaño #0 de Capsugel, o bien las cápsulas de HPMC de Shanogi. Se puede emplear un procedimiento igual o similar para preparar cápsulas diferentes de los tamaños descritos. Por ejemplo, se puede emplear el mismo procedimiento para preparar cápsulas de 25 miligramos, 30 miligramos, 50 miligramos, 100 miligramos, 150 miligramos, 200 miligramos, 250 miligramos, 300 miligramos, 350 miligramos, 400 miligramos, 450 miligramos, y 500 miligramos, simplemente ajustando el tamaño de cápsula apropiado, y la cantidad de los ingredientes en la composición, como será evidente para los expertos en este campo.

La Tabla 21 muestra 12 composiciones (20 a 31) de las formulaciones húmedas producidas mediante los métodos anteriormente descritos.

**Tabla 21**  
**Composiciones granuladas en húmedo**

| Comp.<br>ID No. | HC | Tipo de<br>cápsula | (% en peso/peso) |    |     |    |                  |         |     |     |
|-----------------|----|--------------------|------------------|----|-----|----|------------------|---------|-----|-----|
|                 |    |                    | PS               | CP | SLS | PD | SiO <sub>2</sub> | Lactosa | MCC | API |
| 20              | 1  | G                  | 0                | 5  | 0   | 0  | 0                | 35      | 0   | 60  |

| Comp.<br>ID No. | HC | Tipo de<br>cápsula | (% en peso/peso) |    |     |    |                  |         |     |     |
|-----------------|----|--------------------|------------------|----|-----|----|------------------|---------|-----|-----|
|                 |    |                    | PS               | CP | SLS | PD | SiO <sub>2</sub> | Lactosa | MCC | API |
| 21              | -1 | G                  | 0                | 2  | 0   | 4  | 1                | 35      | 35  | 23  |
| 22              | 1  | H                  | 10               | 5  | 0   | 4  | 1                | 0       | 0   | 80  |
| 23              | -1 | G                  | 0                | 2  | 0   | 0  | 0                | 0       | 0   | 98  |
| 24              | 1  | G                  | 0                | 5  | 1   | 4  | 0                | 35      | 35  | 20  |
| 25              | 1  | G                  | 10               | 2  | 0   | 0  | 1                | 35      | 35  | 17  |
| 26              | 1  | H                  | 10               | 2  | 1   | 0  | 0                | 0       | 35  | 52  |
| 27              | -1 | H                  | 10               | 5  | 0   | 4  | 0                | 0       | 35  | 46  |
| 28              | 1  | H                  | 0                | 2  | 1   | 4  | 1                | 0       | 0   | 92  |
| 29              | -1 | H                  | 10               | 5  | 1   | 0  | 1                | 35      | 0   | 48  |
| 30              | -1 | G                  | 10               | 2  | 1   | 4  | 0                | 35      | 0   | 48  |
| 31              | -1 | G                  | 10               | 5  | 1   | 0  | 1                | 0       | 35  | 58  |

5

10

15

20

25

- HC = Líquido de granulación.  
 1 = Agua como líquido de granulación.  
 -1 = HCl 0.5N como el líquido de granulación.  
 G = Cápsula de gelatina dura.  
 H = Cápsula de hidroximetilpropilcelulosa.  
 PS = Almidón parcialmente pregelatinizado.

- CP = Crospovidona.  
PD = Povidona.  
SLS = Lauril-sulfato de sodio.  
MCC = Celulosa microcristalina.  
5 API = Compuesto de la Fórmula I.

### **Ejemplo 12**

#### **Evaluación de la formulación en perros**

Se evaluaron cuatro formulaciones en perros. Las  
10 formulaciones incluyeron la Composición 13, la Composición 14, la  
Composición 15, y una formulación de polvo en botella (PIB). La  
dosificación administrada a los perros fue de 100 miligramos del  
compuesto por perro por período (100 miligramos/perro/período). El  
número de animales en el estudio fue de cuatro perros machos y  
15 cuatro perros hembras (N = 4/sexo). Se utilizó un diseño de estudio  
cruzado de selección aleatoria de cuatro vías en la evaluación. Se  
empleó un lavado de una semana entre los tratamientos. El límite  
inferior de cuantificación (LLOQ) fue de aproximadamente 1  
nanogramo/mililitro. Se evaluó la AUC (ng\*hr/ml) de cada  
20 composición, y se encontró que estaba en el intervalo de 100 a 350  
ng\*hr/ml. La composición de polvo en botella produjo AUCs en el  
intervalo de 150 a 450 ng\*hr/ml. No se observaron efectos aparentes  
por el género. No se observaron efectos por el tratamiento o el  
período. Se hicieron observaciones similares con respecto a la  $C_{max}$ .  
25 Estos estudios mostraron que cada una de las composiciones, y en

particular la composición 14, tiene propiedades deseables como una formulación farmacéutica.

El contenido de cada una de las patentes, solicitudes de patente, y artículos de revista citados anteriormente, se incorpora a la presente como referencia y para todos los propósitos como si se  
5 estipulara absolutamente en su totalidad.

Se entiende que la invención no está limitada a las modalidades estipuladas en la presente para ilustración, sino que abarca todas las formas de las mismas que entren dentro del alcance  
10 de la divulgación presentada en la presente y en las siguientes reivindicaciones.

15

20

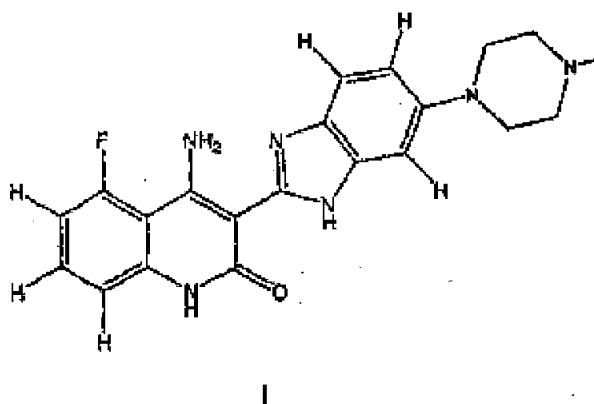
25

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica, la cual comprende:

un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del  
5 compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una  
sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los  
mismos,

10



15

cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del  
grupo que consiste en: (i) celulosa; (ii) lactosa, almidón, o una  
mezcla de los mismos; (iii) povidona; (iv) dióxido de silicio o talco;  
(v) un lubricante farmacéuticamente aceptable; y (vi) un ingrediente  
seleccionado a partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio, o  
20 glicolato de almidón de sodio.

2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en  
donde el lubricante farmacéuticamente aceptable se selecciona a  
partir del grupo que consiste en un ácido graso de 16 a 22 átomos de  
carbono, una sal de un ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono,  
25 un éster de ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono, una sal de un

éster de un ácido graso de 16 a 22 átomos de carbono; un polietilenglicol con un peso molecular promedio de 6,000 a 10,000.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:

- 5 (i) celulosa;
- (ii) dióxido de silicio;
- (iii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y
- (iv) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, lactosa, croscarmelosa de sodio, o
- 10 glicolato de almidón de sodio.

4. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I.

5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I es una forma cristalina anhidra.

15

6. La formulación de la reivindicación 5, en donde la forma cristalina anhidra es la Forma A.

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:

20

- (i) celulosa microcristalina;
- (ii) dióxido de silicio;
- (iii) estearato de magnesio;
- (iv) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir
- 25 de crospovidona, almidón parcialmente pregelatinizado, y lactosa.





8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

10. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la celulosa es celulosa microcristalina.

12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 10 al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

13. La formulación farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la formulación comprende a la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la formulación comprende crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por

ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la formulación comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la formulación comprende almidón o lactosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la formulación comprende el almidón en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

16. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la formulación comprende el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

17. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la formulación comprende el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

18. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30

por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 25 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación, el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 4 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

10        19. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del  
15        0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 0 por ciento al 50 por ciento del peso total de la formulación; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; y  
20        al almidón en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

25        20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la

celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación, y el almidón en una cantidad en el intervalo del 15 por ciento al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

5           21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 19, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo de 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la  
10           celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 25 por ciento del peso total de la formulación.

          22. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la  
15           formulación; el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 0 por ciento al 50 por ciento del peso total de la formulación; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2  
20           por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación; y la lactosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

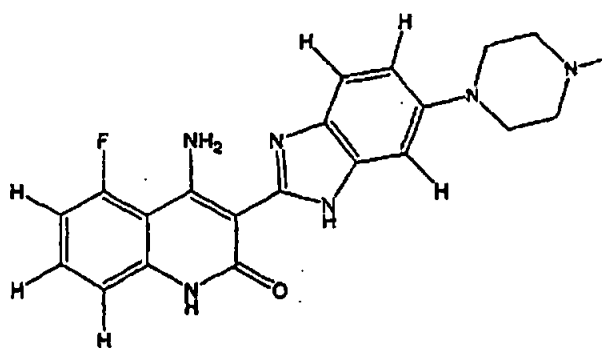
          23. La formulación farmacéutica de la reivindicación 22, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del  
25           compuesto en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por

ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación.

24. La formulación farmacéutica de la reivindicación 22, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación, y la celulosa en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 40 por ciento del peso total de la formulación.

25. Una formulación farmacéutica, la cual comprende:

un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,



I ; y

cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa, povidona, dióxido de silicio, talco, y un lubricante farmacéuticamente aceptable; y cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en lactosa,

almidón, crospovidona, croscarmelosa de sodio, y glicolato de almidón de sodio.

26. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, la cual además comprende un antioxidante,  
5 un agente quelante, ácido ascórbico, un azúcar reductor, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

27. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la formulación está contenida dentro de una cápsula.

10 28. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde la formulación está contenida dentro de una tableta.

29. La formulación farmacéutica de la reivindicación 27 o de la reivindicación 28, en donde la masa total del compuesto de la  
15 Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta, está en el intervalo de 25 miligramos a 500 miligramos.

30. La formulación farmacéutica de cualquiera de las  
20 reivindicaciones 1 a 27, en donde la cantidad de degradantes del compuesto de la Fórmula I es menor del 10 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación después del almacenamiento de la formulación durante 3 meses a 40°C y con una humedad ambiental del 75 por ciento.

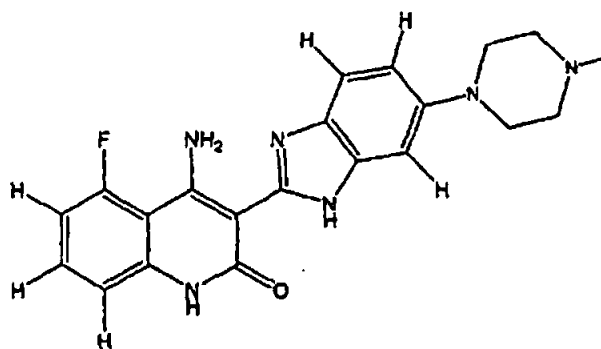
25 31. Un método para producir una formulación farmacéutica, el

Ad

cual comprende:

(a) mezclar una primera mezcla para proporcionar una primera mezcla combinada, comprendiendo la primera mezcla:

- (i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, y



- (ii) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en celulosa; lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; povidona; dióxido de silicio o talco; un lubricante farmacéuticamente aceptable; y un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, croscarmelosa de sodio; o glicolato de almidón de sodio.

32. El método de la reivindicación 31, en donde el compuesto de la Fórmula I se mezcla con (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; y (iii) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, o lactosa.

33. El método de la reivindicación 32, el cual comprende

además:

(b) mezclar ácido esteárico, una sal de ácido esteárico, o una mezcla de los mismos, con la primera mezcla combinada, para proporcionar una segunda mezcla combinada.

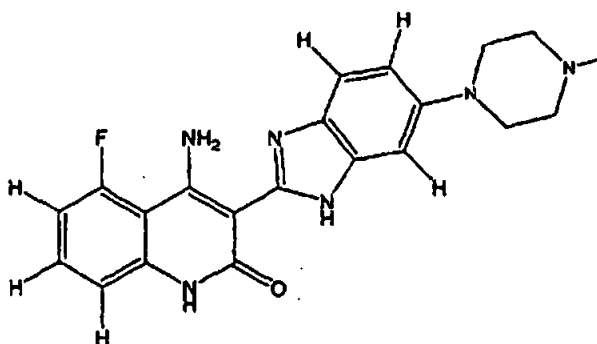
5            34. El método de la reivindicación 33, el cual comprende además (c) formar cuando menos una cápsula o cuando menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

35. Un método para producir una formulación farmacéutica, el cual comprende:

10            (a) mezclar una mezcla de ingredientes para proporcionar una primera mezcla combinada, comprendiendo la mezcla combinada:

(i) un compuesto de la Fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto,  
15 una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,

20



I

(ii) cuando menos un ingrediente seleccionado a  
25 partir del grupo que consiste en celulosa; almidón; lactosa; y



povidona;

(iii) cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en crospovidona; croscarmelosa de sodio; y glicolato de almidón de sodio;

5 (iv) un fluido de granulación seleccionado a partir del grupo que consiste en ácido acuoso; alcohol; alcohol acuoso, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos;

(b) remover el fluido de granulación;

(c) producir una segunda mezcla combinada mediante la  
10 mezcla de la primera mezcla combinada con cuando menos un ingrediente adicional seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(i) crospovidona, croscarmelosa de sodio, o glicolato de almidón de sodio;

(ii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y

15 (iii) dióxido de silicio o talco.

36. El método de la reivindicación 35, el cual comprende además (d) formar cuando menos una cápsula o cuando menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

37. El método de las reivindicaciones 34 ó 36, en donde la  
20 masa total del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta, está en el intervalo de 25 miligramos a 500 miligramos.

25 38. El método de la reivindicación 35, en donde los pasos (a),

(b), y (c) se llevan a cabo de una manera simultánea.

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33a 36, en donde la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto de la Fórmula I.

5        40. El método de la reivindicación 39, en donde la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 50 por ciento, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

10       41. El método de la reivindicación 39, en donde la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

15       42. El método de la reivindicación 39, en donde la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 30 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

20       43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 42, en donde la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

25       44. El método de la reivindicación 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende crospovidona en una cantidad en el intervalo

del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

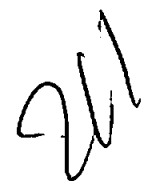
45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 50 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende almidón o lactosa en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 45, en donde la celulosa es celulosa microcristalina.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende el almidón en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.

48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende el dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

49. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 43, en donde la segunda mezcla combinada comprende el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla



combinada.

50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, en donde la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 50 por ciento al 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

51. El método de la reivindicación 50, en donde la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 55 por ciento al 75 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

52. El método de la reivindicación 50, en donde la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad en el intervalo del 60 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende además dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende además la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento del peso total de la segunda mezcla combinada.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende además el

712

estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende además la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 6 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, en donde la segunda mezcla combinada comprende dióxido de silicio en una cantidad en el intervalo del 0.5 por ciento al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; la celulosa en una cantidad en el intervalo del 20 por ciento al 45 por ciento del peso total de la segunda mezcla combinada; el estearato de magnesio en una cantidad en el intervalo del 0.5 al 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada; y la crospovidona en una cantidad en el intervalo del 2 por ciento al 4 por ciento en peso, basándose en el peso total de la segunda mezcla combinada.

58. Un recipiente de empaque farmacéutico, el cual comprende: un recipiente de almacenamiento que comprende dos o más cápsulas o tabletas, comprendiendo las cápsulas o tabletas a la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

59. El recipiente de empaque farmacéutico de la

213

reivindicación 58, en donde el recipiente de almacenamiento comprende polietileno de alta densidad.

60. El recipiente de empaque farmacéutico de la reivindicación 59, en donde el recipiente de almacenamiento  
5 comprende además un rollo de algodón o de rayón.

61. El recipiente de empaque farmacéutico de la reivindicación 59, en donde el recipiente de almacenamiento comprende además un sello de inducción de calor.

62. Un recipiente de empaque farmacéutico, el cual  
10 comprende un paquete de burbuja, comprendiendo el paquete de burbuja cuando menos una cápsula o tableta que comprende a la formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30.

63. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 29, 34, ó 36, en donde la tableta se recubre con una  
15 sustancia seleccionada a partir del grupo que consiste en azúcar, polímero de celulosa, y polímero de poli-metacrilato.

64. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 29, 34, ó 36, en donde la tableta se recubre además  
20 con gelatina, o se encapsula dentro de una vaina de gelatina.

65. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 63 y 64, en donde el material de recubrimiento contiene además un agente colorante farmacéuticamente aceptable.

66. La formulación farmacéutica de las reivindicaciones 63 a  
25 65, en donde el material de recubrimiento contiene además un

914

opacificante farmacéuticamente aceptable.

67. El método de cualquiera de las reivindicaciones 31 a 57, en donde la formulación farmacéutica se fabrica utilizando cuando menos un aparato seleccionado a partir del grupo que consiste en: (i) un granulador de lecho fluidizado equipado con un rociador inferior, un rociador superior, o un mecanismo de rocío tangencial; (ii) un granulador de alto esfuerzo cortante; (iii) un granulador de bajo esfuerzo cortante; (iv) un compactador de rodillo; y (v) una prensa de tabletas.

68. Un método para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de la angiogénesis en un sujeto, el cual comprende: administrar la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30 al sujeto.

69. El método de la reivindicación 68, en donde la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una  $C_{max}$  de aproximadamente 20 a 4,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto, o una  $C_{max}$  de aproximadamente 40 a 8,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto.

70. El método de la reivindicación 68, en donde la

215

formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar de aproximadamente 10 a 2,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 20 a 4,000 nanogramos/mililitro del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración.

71. El método de la reivindicación 68, en donde la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC de aproximadamente 500 a 60,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto, o de aproximadamente 750 a 120,000 ng\*h/ml del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto.

72. El método de la reivindicación 68, en donde la formulación se administra una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces al día.

73. El método de la reivindicación 68, en donde la cantidad del compuesto de la Fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de



216

ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos, administrada al sujeto, está en el intervalo de 0.25 a 30 miligramos/kilogramo de peso corporal del sujeto.

74. El método de la reivindicación 68, en donde el cáncer que se va a tratar se selecciona a partir de carcinoma de próstata, colo-  
5 rectal, de mama, mieloma múltiple, pancreático, carcinoma microcelular, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, enfermedad mielo-proliferativa, cáncer pulmonar no microcelular, cáncer pulmonar microcelular, leucemia linfoide  
10 crónica, sarcoma, melanoma, linfoma, cáncer de tiroides, neuroendocrino, de células renales, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, de cerebro, o de vejiga.

75. El método de la reivindicación 68, el cual comprende además administrar la formulación como parte de un ciclo de  
15 tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende administrar la formulación diariamente durante 7, 14, 21, ó 28 días, seguidos por 7 ó 14 días sin la administración de la formulación.

76. El método de la reivindicación 68, en donde el ciclo de tratamiento comprende administrar la cantidad del compuesto  
20 diariamente durante 7 días, seguidos por 7 días sin la administración del compuesto.

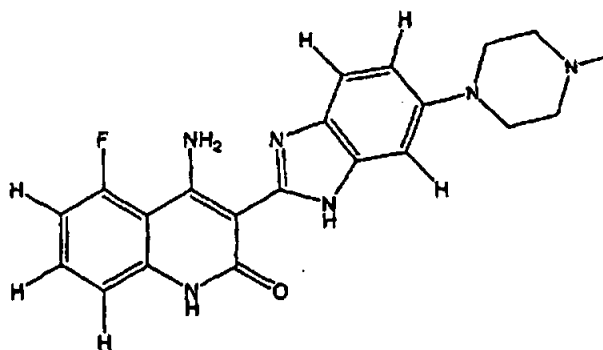
77. El método de la reivindicación 75 o de la reivindicación 76, en donde el ciclo de tratamiento se repite una o más veces.

217

**RESUMEN**

Una formulación farmacéutica, la cual comprende: un compuesto de la Fórmula (I):

5



10

(I)

un tautómero del compuesto, una sal del compuesto, una sal del tautómero, o una mezcla de los mismos, y cuando menos un ingrediente seleccionado a partir del grupo que consiste en: (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; (iii) estearato de magnesio; y (iv) un ingrediente seleccionado a partir de crospovidona, almidón, o lactosa.

15

\* \* \* \* \*

20

25

Patrón de Difracción en Polvo de Rayos-X de CHIR258LC, Forma A

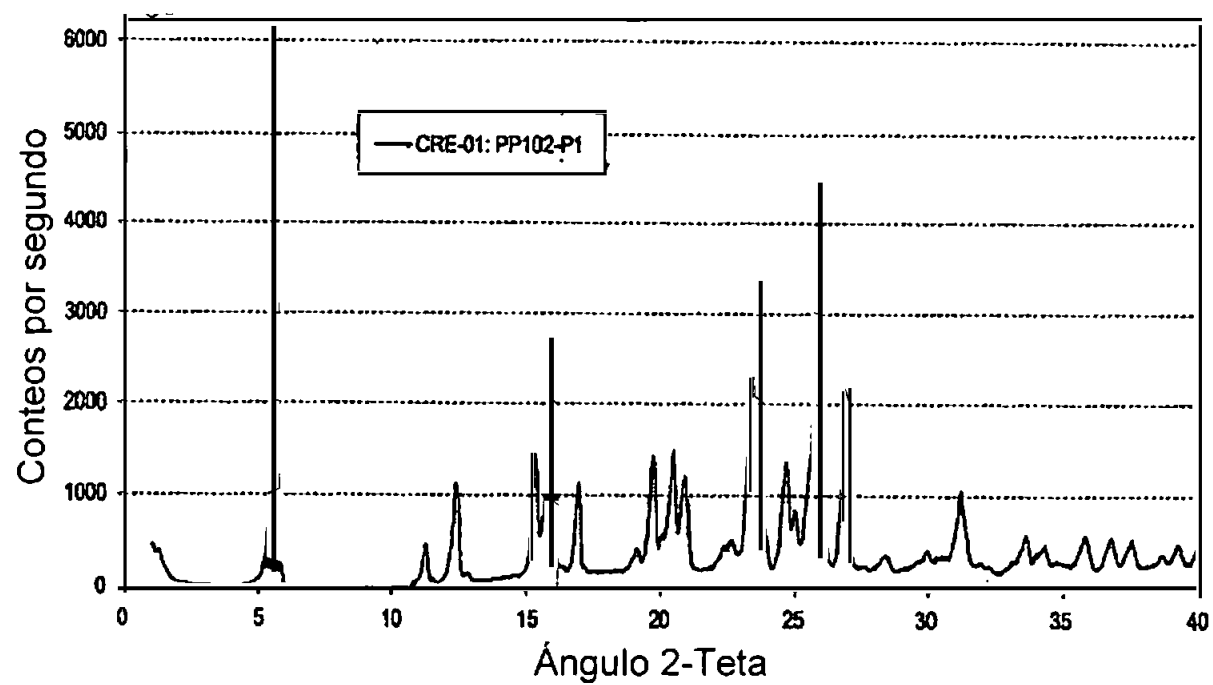
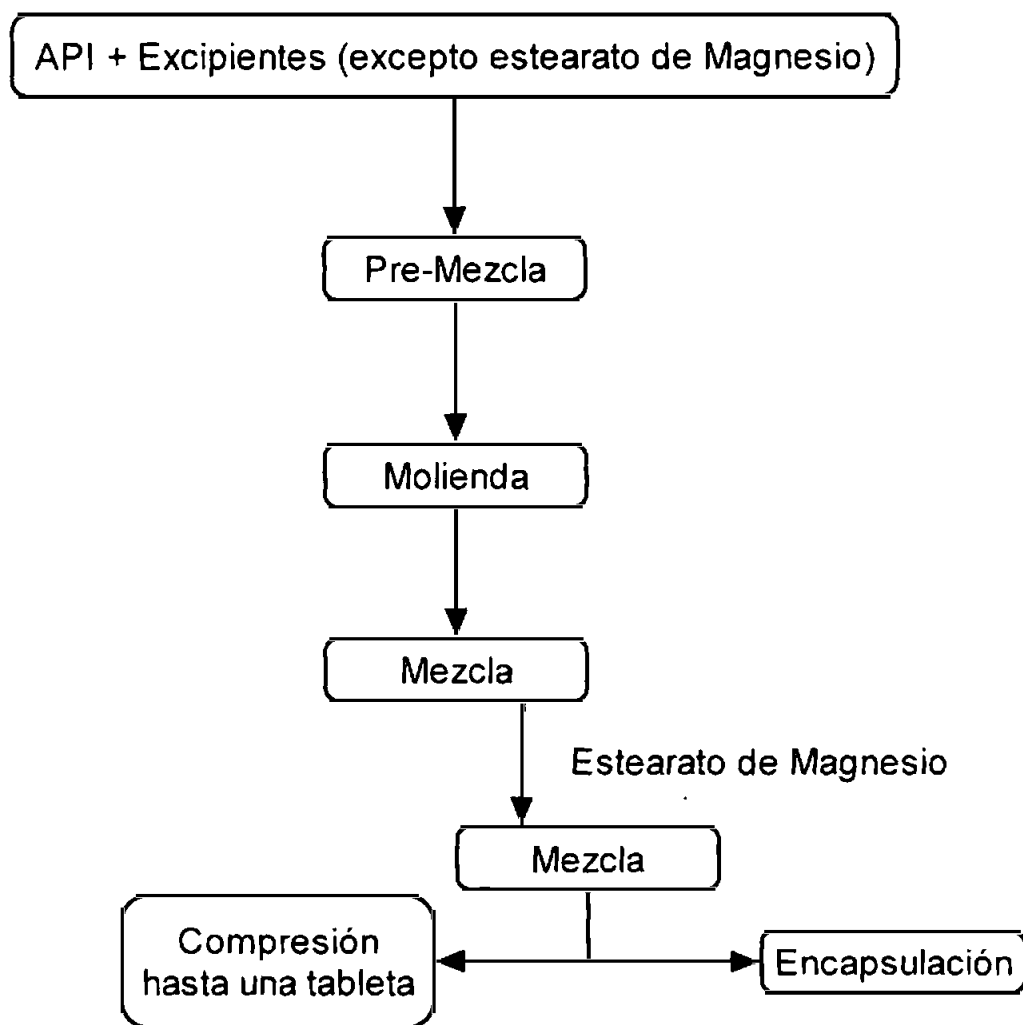


FIG. 1

2/20

2/9

**FIG. 2**

# PCT

20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                        |                                                                                               |                                                         |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>PP028020.0003 | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2006/045711     | International filing date (day/month/year)<br>29/11/2006                                      | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>29/11/2005 |
| Applicant<br><br>NOVARTIS AG                           |                                                                                               |                                                         |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

### 1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention  
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/045711

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 68-77 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/045711

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/496 A61K47/26 A61K47/12 A61K47/36 A61K47/32  
A61P35/00 A61P35/02

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2004/043389 A2 (CHIRON CORP [US];<br>MACHAJEWSKI TIMOTHY D [US]; HANNAH ALISON<br>[US]; HARW) 27 May 2004 (2004-05-27)<br>the whole document    | 1-77                  |
| X         | US 2005/209247 A1 (CAI SHAOPEI [US] ET AL)<br>22 September 2005 (2005-09-22)<br>paragraphs [0002], [0235], [0236],<br>[0248]                       | 1-77                  |
| E         | WO 2006/127926 A (NOVARTIS AG [US];<br>OKHAMAFE AUGUSTUS [US]; CHOU JOYCE [US];<br>GULLAPALLI) 30 November 2006 (2006-11-30)<br>the whole document | 4-6                   |

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

## \* Special categories of cited documents:

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

\*E\* earlier document first published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 2007

Date of mailing of the international search report

04/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Zimmer, Barbara

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/045711

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2004043389                             | A2 | 27-05-2004          | AU 2003290699 A1           | 03-06-2004          |
|                                           |    |                     | BR 0316229 A               | 04-10-2005          |
|                                           |    |                     | CA 2501932 A1              | 27-05-2004          |
|                                           |    |                     | EP 1565187 A2              | 24-08-2005          |
|                                           |    |                     | JP 2006511616 T            | 06-04-2006          |
|                                           |    |                     | KR 20050075005 A           | 19-07-2005          |
|                                           |    |                     | MX PA05004754 A            | 02-08-2005          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| US 2005209247                             | A1 | 22-09-2005          | NONE                       |                     |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| WO 2006127926                             | A  | 30-11-2006          | NONE                       |                     |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |



(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
7 June 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/064719 A2**

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:  
PCT/US2006/045711

(22) International Filing Date:  
29 November 2006 (29.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60740,577 29 November 2005 (29.11.2005) US  
60741,317 1 December 2005 (01.12.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHOU, Joyce** [—/US]; C/O NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US). **OKHAMAFÉ, Augustus** [US/US]; NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US). **FRECH, Patrice** [US/US]; NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US). **GULLAPALLI, Rampuram** [US/US]; NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC., 4560 HORTON STREET, Emeryville, CA 94608-2916 (US).

(74) Agents: **SUH, Young, J. et al.**; NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC., CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY R338, P.O. BOX 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AB, AG, AI., 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

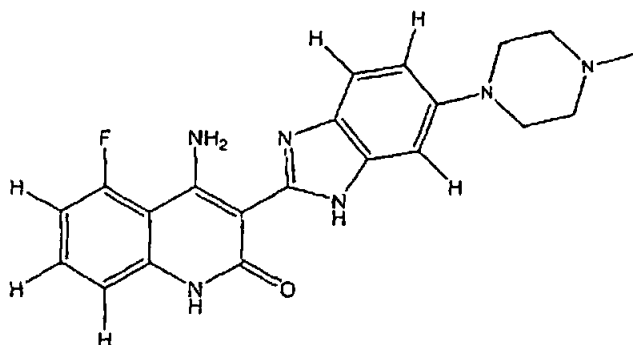
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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 QUINOLINONES



(I)

(57) Abstract: A pharmaceutical formulation, comprising: a compound of formula (I), a tautomer of the compound, a salt of the compound, a salt of the tautomer, or a mixture thereof and at least one ingredient selected from the group consisting of (i) cellulose; (ii) silicon dioxide; (iii) magnesium stearate; and (iv) an ingredient selected from croscopovidone, starch, or lactose.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/045711

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/496 A61K47/26 A61K47/12 A61K47/36 A61K47/32  
A61P35/00 A61P35/02

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2004/043389 A2 (CHIRON CORP [US];<br>MACHAJEWSKI TIMOTHY D [US]; HANNAH ALISON<br>[US]; HARW) 27 May 2004 (2004-05-27)<br>the whole document    | 1-77                  |
| X         | US 2005/209247 A1 (CAI SHAOPEI [US] ET AL)<br>22 September 2005 (2005-09-22)<br>paragraphs [0002], [0235], [0236],<br>[0248]                       | 1-77                  |
| E         | WO 2006/127926 A (NOVARTIS AG [US];<br>OKHAMAFE AUGUSTUS [US]; CHOU JOYCE [US];<br>GULLAPALLI) 30 November 2006 (2006-11-30)<br>the whole document | 4-6                   |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier document but published on or after the International filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

19 June 2007

Date of mailing of the International search report

04/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zimmer, Barbara

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/045711

### Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 68-77 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

### Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/045711

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| WO 2004043389                             | A2                  | 27-05-2004                 | AU 2003290699 A1 03-06-2004 |
|                                           |                     |                            | BR 0316229 A 04-10-2005     |
|                                           |                     |                            | CA 2501932 A1 27-05-2004    |
|                                           |                     |                            | EP 1565187 A2 24-08-2005    |
|                                           |                     |                            | JP 2006511616 T 06-04-2006  |
|                                           |                     |                            | KR 20050075005 A 19-07-2005 |
|                                           |                     |                            | MX PA05004754 A 02-08-2005  |
| US 2005209247                             | A1                  | 22-09-2005                 | NONE                        |
| WO 2006127926                             | A                   | 30-11-2006                 | NONE                        |



No. 08-052325-00000-0000

Fecha: 2008-05-22 16:41:45 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Fojos: 227

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**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 [ ☐ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha 22-05-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52-20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

229

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2008

Receptor(a)  
LARTE GARCIA CARLOS REINALDO  
poderado(a) y/o Representante de  
DVARTIS AG

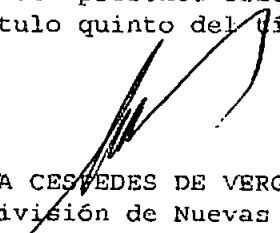
|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 52325           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2006/045711 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 29/06/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | - 8322            |

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

La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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

  
LIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27 JUN. 2008  
dpall