



11 450 0010271111111
Asociación CSA

OK QF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-17888

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SALES DE BENCIMIDAZOLIL-PIRIDIL-ÉTERES Y FORMULACIONES
DE LAS MISMAS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 23 de febrero de 2009



No. 09-017888- -00000-0000

Fecha: 2009-02-23 16:54:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 240

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000015

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

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCTUS2007/019152Fecha Agosto 30, 2007Publicación Internacional No. WO 2008/027523Fecha Marzo 6, 2008

6

Título (54) SALES DE BENCIMIDAZOLIL-PIRIDIL-ÉTERES Y FORMULACIONES
DE LAS MISMASClasificación Internacional (51) C07D 401/14, A61K 31/4439, A61P 35/00

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐		US	Agosto 30, 2006	60/841,177
		US	Agosto 7, 2007	60/954,466

9

Comprobante de pago No. 09- 14,145Fecha Febrero 20 de 2009

10

ANEXOS

2

☒

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. 07-026393

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

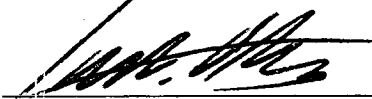
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/019152

1. **Rampurna GULLAPALLI,**
P.O Box 8097, Emeryville,
CA 94662-8097
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

2. **Ahmad HASHASH,**
P.O Box 8097, Emeryville,
CA 94662-8097
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

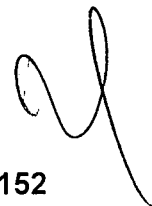
3. **Piotr H. KARPINSKI,**
One Health Plaza 104/3,
East Hanover, NJ 07936-1080
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

4. **Kangwen, L. LIN,**
P.O Box 8097, Emeryville,
CA 94662-8097
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

5. **Eric M. LOESER,**
One Health Plaza 104/3,
East Hanover, NJ 07936-1080
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/019152



6. **Augustus O. OKHAMAFE,**
P.O Box 8097, Emeryville,
CA 94662-8097
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

7. **Paul Allen SUTTON,**
One Health Plaza 104/3,
East Hanover, NJ 07936-1080
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

8. **Eduardo SY,**
P.O Box 8097, Emeryville,
CA 94662-8097
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 14,145
FECHA : FEBRERO 20 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-017888- -00000-0000

Fecha: 2009-02-23 16:54:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 240

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105276172	18/02/2009	5,412,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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, ambas 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 R.
Licencia 376, 2002

6

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 R.
Licencia 376 de 1993

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 Traub

10

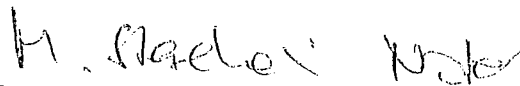
Attestation

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

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

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

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



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

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

3. in his/her function as *Mayor*

4. and certified by the seal of the *Basel-Stadt*

Certified 30. Aug. 2006

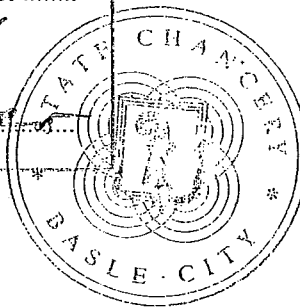
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *2006/18584*

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

Heidi Fischer



09/15

12

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: KELLY ANN STRITENBERGER
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO DE: KELLY ANN STRITENBERGER, NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 04 DE FEBRERO DE 2009
7. POR: R. David Rousseau, Tesorero del Estado de New Jersey
8. No. A353480
9. SELLO: del estado de New Jersey
10. FIRMA: ilegible

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
REL TEXTO

878046

Kelly Ann Stritenberger
NOTARIO PÚBLICO DEL ESTADO DE NEW JERSEY
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
ACFURCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 FEB 19 A 10:52

Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

Maurice Urrego V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES
RES. MIN. 1700 1998

Caso 52069

13

Aquí certifico que todos los anexos son copias del documento de cesión original de la solicitud de patente titulada, **"SALES DE ETÉRES DE BENZIMIDAZOLIL PIRIDIL Y FORMULACIONES DE LOS MISMOS"**, dicha cesión ha sido ejecutada por los inventores de Novartis Vaccines and Diagnostics Inc., por **Kangwen L. LIN** firmado el 7 de diciembre de 2007, **Eduardo SY** firmado el 30 de noviembre de 2007, **Rampurna GULLAPALLI** firmado el 30 de noviembre de 2007, **Ahmad HASHASH** firmado el 3 de diciembre de 2007 y **Augustus O. OKHAMAFE** firmado el 3 de diciembre de 2007. **NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC. a NOVARTIS AG.**, Novartis Vaccines and Diagnostics Inc. (Marcella Lillis) firmado el 12 de diciembre de 2007 y los inventores de **NOVARTIS AG.**, por **Paul Allen SUTTON** firmado el 29 de noviembre de 2007, **Eric M. LOESER** firmado el 29 de noviembre de 2007 y **Piotr H. KARPINSKI** firmado el 29 de noviembre de 2007.

Fecha: 27 de Enero de 2009

Sello

(firmado: Maureen McGee)

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

Compareció ante mí el 27 de enero de 2009, Maureen McGee, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, quien reconoció que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kelly Ann Stritenberger)
KELLY ANN STRITENBERGER
Notario Público- New Jersey
Mi comisión vence el 26 de Enero de 2012


MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
RES. MI. 12-1-1999

CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Rampurna GULLAPALLI, ciudadana de Estados Unidos de América, 330 Westline Drive, Apt. B-329, Alameda, California 94501 U.S.A.
2. Ahmad HASHASH, ciudadano de Estados Unidos de América, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523, U.S.A.
3. Kangwen L. LIN, ciudadano de Estados Unidos de América, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539, U.S.A.
4. Augustus O. OKHAMAFE, ciudadano de Estados Unidos de América, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521. U.S.A.
5. Eduardo SY, ciudadano de Estados Unidos de América, 4588 Oakdake Street, Union City, California 94587 U.S.A.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a Novartis Vaccines and Diagnostics Inc, una compañía constituida y organizada bajo las leyes de la Delaware, de 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

SALES DE ETÉRES DE BENZIMIDAZOLIL PIRIDIL Y
FÓRMULACIONES DE LOS MISMOS

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20__ y de acuerdo con la Solicitud número _____ * (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el 30 de agosto de 2006 y de acuerdo con la solicitud número 60/841.177 y 07 de agosto de 2007 y de acuerdo con la solicitud número 60/954.466, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) de aquí en adelante referida a una "solicitud de patente" colectiva, (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación

MARCELO P. GREGO V.
TRANSLADOR INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
PES. M. 11753 - 1988



y certificados de re examinación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

15

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 7 de diciembre de 2007.

(firma ilegible) L.S.
Kangwen L. LIN

Estado de California
Condado de Alameda

El 07 de diciembre de 2007 ante mi, Diana Marie Pino, Notario Público, personalmente compareció Kangwen Lee Lin, a quien conozco personalmente y quien me demostró bajo sus bases satisfactorias ser la persona que suscribió el instrumento precedente, y reconoció haber firmado el mismo estando debidamente autorizada, en nombre de la sociedad que lo otorgó.

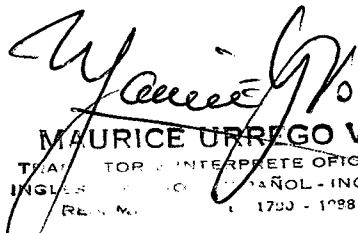
Sello oficial

(Fdo) Diana Marie Pino
Firma de Notario Público

Comisión # 1726731

Notario Público de California,

Mi comisión vence el 25 de febrero de 2011.


MAURICE URRIGO V.
TRANSLATOR - INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
RE. M. 1730 - 1088

CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Rampurna GULLAPALLI, ciudadana de Estados Unidos de América, 330 Westline Drive, Apt. B-329, Alameda, California 94501 U.S.A.
2. Ahmad HASHASH, ciudadano de Estados Unidos de América, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523, U.S.A.
3. Kangwen L. LIN, ciudadano de Estados Unidos de América, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539, U.S.A.
4. Augustus O. OKHAMAFE, ciudadano de Estados Unidos de América, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521. U.S.A.
5. Eduardo SY, ciudadano de Estados Unidos de América, 4588 Oakdake Street, Union City, California 94587 U.S.A.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a Novartis Vaccines and Diagnostics Inc, una compañía constituida y organizada bajo las leyes de la Delaware, de 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

**SALES DE ETÉRES DE BENZIMIDAZOLIL PIRIDIL Y
FORMULACIONES DE LOS MISMOS**

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20____ y de acuerdo con la Solicitud número _____ * (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el 30 de agosto de 2006 y de acuerdo con la solicitud número 60/841.177 y 07 de agosto de 2007 y de acuerdo con la solicitud número 60/954.466, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) de aquí en adelante referida a una "solicitud de patente" colectiva, (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación

MAURICE URBINO V.
REGISTERED PATENT ATTORNEY
IN THE U.S. PATENT & TRADEMARK OFFICE
1730 1738



y certificados de re examinación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 30 de noviembre de 2007.

(firma ilegible) L.S.
Eduardo SY

Estado de California

Condado de San Francisco

El 30 de noviembre de 2007 personalmente compareció Eduardo SY, a quien conozco personalmente y quien me demostró ser la persona que suscribió el instrumento precedente, y reconoció haber firmado el mismo estando debidamente autorizada, en nombre de la sociedad que lo otorgó.

Sello oficial

(Fdo) Virginia O. SY

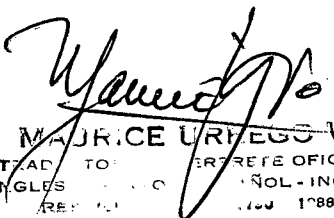
Firma de Notario Público

Comisión # 1761

Notario Público de San Francisco,

Mi comisión vence el ilegible.

Ejecutado el 30 de noviembre de 2007.


MAURICE URREGO V.
TRAD. TO: CERTIFICADO OFICIAL
INGLES - INGLÉS
1988

(firma ilegible) L.S.
Rampurna GULLAPALLI

Ejecutado el 3 de Diciembre de 2007.

(firma ilegible) L.S.
Ahmad HASHASH

Estado de California
Condado de Alameda

El 03 de diciembre de 2007 ante mi, Elissa M. Nash, personalmente compareció Ahmad Hashash, a quien conozco personalmente y quien me demostró ser la persona que suscribió el instrumento precedente, y reconoció haber firmado el mismo estando debidamente autorizada, en nombre de la sociedad que lo otorgó.

Estampo mi firma y sello oficial

(Fdo) Elisa M. Nash

Firma de Notario Público

Comisión # 1553873

Notario Público del condado de Alameda,

Mi comisión vence el 19 de febrero de 2009.

Estado de California
Condado de Alameda

El 30 de noviembre de 2007 ante mi, Elissa M. Nash, personalmente compareció Rampurna Gullapalli, a quien conozco personalmente y quien me demostró ser la persona que suscribió el instrumento precedente, y reconoció haber firmado el mismo estando debidamente autorizada, en nombre de la sociedad que lo otorgó.

Estampo mi firma y sello oficial

(Fdo) Elisa M. Nash

Firma de Notario Público

Comisión # 1553873

Notario Público del condado de Alameda,

Mi comisión vence el 19 de febrero de 2009.


MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
RES. MEXICANA 1780 - 1788

CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Rampurna GULLAPALLI, ciudadana de Estados Unidos de América, 330 Westline Drive, Apt. B-329, Alameda, California 94501 U.S.A.
2. Ahmad HASHASH, ciudadano de Estados Unidos de América, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523, U.S.A.
3. Kangwen L. LIN, ciudadano de Estados Unidos de América, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539, U.S.A.
4. Augustus O. OKHAMAFE, ciudadano de Estados Unidos de América, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521. U.S.A.
5. Eduardo SY, ciudadano de Estados Unidos de América, 4588 Oakdake Street, Union City, California 94587 U.S.A.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a Novartis Vaccines and Diagnostics Inc, una compañía constituida y organizada bajo las leyes de la Delaware, de 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América, y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

SALES DE ETHERES DE BENZIMIDAZOLIL PIRIDIL Y
FORMULACIONES DE LOS MISMOS

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20__ y de acuerdo con la Solicitud número _____ * (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el 30 de agosto de 2006 y de acuerdo con la solicitud número 60/841.177 y 07 de agosto de 2007 y de acuerdo con la solicitud número 60/954.466, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2), (4) y (6) de aquí en adelante referida a una "solicitud de patente" colectiva, (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación

MURICE URRUTIO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ANGLAIS - ESPAGNOL
RES. MINUT. 1720 - 1768



y certificados de re examinación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 03 de diciembre de 2007.

(firma ilegible) L.S.
Augustus O. OKHAMAFE

Estado de California
Condado de Alameda

El 04 de diciembre de 2007 ante mi, personalmente compareció Augustus O. OKHAMAFE, a quien conozco personalmente y quien me demostró ser la persona que suscribió el instrumento precedente, y reconoció haber firmado el mismo estando debidamente autorizada.

Sello oficial

(Fdo) Ashley Moore

Firma de Notario Público

Comisión # ilegible

Notario Público de California,

Mi comisión vence el 15 de septiembre de 2010.


MAURICE URREGO V.
TRANSLATOR & INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
P.B. No. 1 1750 1988



100

100

CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Novartis Vaccines and Diagnostics Inc, una compañía constituida y organizada bajo las leyes de la Delaware, de 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608, Estados Unidos de América,

Por medio de la presente vendemos y transferimos a a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

SALES DE ETHERS DE BENZIMIDAZOLIL PIRIDIL Y
FORMULACIONES DE LOS MISMOS

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20__ y de acuerdo con la Solicitud número _____ * (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el 30 de agosto de 2006 y de acuerdo con la solicitud número 60/841.177 y 07 de agosto de 2007 y de acuerdo con la solicitud número 60/954.466, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) de aquí en adelante referida a una "solicitud de patente" colectiva, (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que

MATTHEW URBEGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPANOL
RES. MEXICO
11-1700-1108



todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 12 de diciembre de 2007.

Novartis Vaccines and Diagnostic Inc.

(firma ilegible) L.S.

Marcella Lillis

Secretaria Asistente

Estado de California

Condado de Alameda

El 12 de diciembre de 2007 ante mi, Elissa M. Nash, Notario Público, personalmente compareció Marcella Lillis, a quien conozco personalmente y quien me demostró bajo evidencias satisfactorias ser la persona que suscribió el instrumento precedente, y reconoció haber firmado el mismo estando debidamente autorizada, en nombre de la sociedad que lo otorgó.

Sello oficial

(Fdo) Elissa M. Nash

Firma de Notario Público

Comisión # 1553873

Notario Público de California.

Condado de Alameda

Mi comisión vence el 19 de febrero de 2009.

MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
RES. MEX. 124, 1750 - 1998

CESION

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

1. Paul Allen SUTTON, ciudadano de Estados Unidos de America, 34 Irvington Road, Parsippany, New Jersey 07054, Estados Unidos de América.
2. Eric M. LOESER, ciudadano de Estados Unidos de America, 2393 Richmond Street, Scotch Plains, New Jersey 07076, Estados Unidos de América.
3. Piotr H. KARPINSKI, ciudadano de Estados Unidos de América, 25 Terrace Parkway, Lincoln Park, New Jersey 07035, Estados Unidos de América.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

SALES DE ETHERES DE BENZIMIDAZOLIL PIRIDIL Y
FORMULACIONES DE LOS MISMOS

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos De América el _____, 20__ y de acuerdo con la Solicitud número _____ * (2) la solicitud de Patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en, (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la(s) solicitud(es) de Patentes Provisionales o no provisionales presentada(s) en la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de Los Estados Unidos el 30 de agosto de 2006 y de acuerdo con la solicitud número 60/841.177 y 07 de agosto de 2007 y de acuerdo con la solicitud número 60/954.466, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) de aquí en adelante referida a una "solicitud de patente" colectiva, (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re-examinación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes,

MAURICE V. P. V.
T. A. L. T. O. R. E. I. N. T. E. R. P. R. E. T. E. O. F. I. C. I. A. L.
R. E. S. N. O. T. A. R. I. O.
I. N. T. E. R. N. A. C. I. O. N. A. L.
I. N. T. E. R. N. A. C. I. O. N. A. L.



registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 29 de noviembre de 2007.

(firma ilegible) L.S.
Paul Allen SUTTON

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

Compareció ante mi el 29 de noviembre de 2007, personalmente compareció ante mí **Paul Allen SUTTON**, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, quien reconoció que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kelly Ann Stritenberger)
KELLY ANN STRITENBERGER
Notario Público- New Jersey
Mi comisión vence el 26 de Enero de 2012

Ejecutado el 29 de noviembre de 2007.

(firma ilegible) L.S.
Eric M. LOESER


MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLÉS
REG. MICH. 22,500 1998

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

Compareció ante mí el 29 de noviembre de 2007, personalmente compareció ante mí Eric M. LOESER, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, quien reconoció que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kelly Ann Stritenberger)
KELLY ANN STRITENBERGER
Notario Público- New Jersey
Mi comisión vence el 26 de Enero de 2012

Ejecutado el 29 de noviembre de 2007.

(firma ilegible) L.S.
Piotr H. KARPINSKI

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
Condado de Morris) s.s.:

Compareció ante mí el 29 de noviembre de 2007, personalmente compareció ante mí Piotr H. KARPINSKI, personaje conocido y el cual ejecutó el anterior instrumento, y el cual afirmó que ejecutó el mismo, quien reconoció que ejecutó el mismo, por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.
(sello)

(firmado: Kelly Ann Stritenberger)
KELLY ANN STRITENBERGER
Notario Público- New Jersey
Mi comisión vence el 26 de Enero de 2012


MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
RES. MONJUE 241-1724-1000

15
96

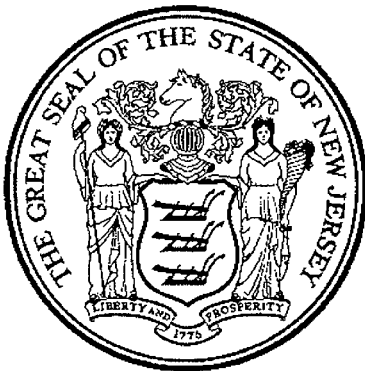
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 4TH DAY OF FEBRUARY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A353480
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature, likely of R. David Rousseau, is written over a horizontal line.

Certificate Number: 113590665

Verify this certificate online at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment of patent application entitled, **SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF** said Assignment having been executed from Inventors to Novartis Vaccines and Diagnostics Inc., by **Kangwen L. LIN** signed on December 7, 2007, **Eduardo SY** signed on November 30, 2007, **Rampurna GULLAPALLI** signed on November 30, 2007, **Ahmad HASHASH** signed on December 3, 2007 and **Augustus O. OKHAMAFE** signed on December 3, 2007. **NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC. to NOVARTIS AG, Novartis Vaccines and Diagnostics. Inc. (Marcella Lillis)** signed on December 12, 2007 and Inventors to **NOVARTIS AG** by **Paul Allen SUTTON** signed on November 29, 2007, **Eric M. LOESER** signed on November 29, 2007 and **Piotr H. KARPINSKI** signed on November 29, 2007.

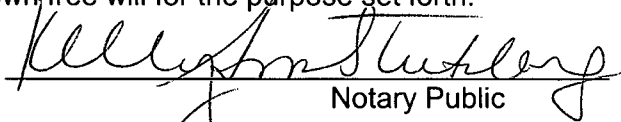
Date: January 27, 2009


Maureen McGee

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

On this 27th day of January, 2009, personally appeared before me Maureen McGee to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.


Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Rampurna GULLAPALLI, citizen of USA, 330 Westline Drive, Apt. B-329, Alameda, California 94501 USA
2. Ahmad HASHASH, citizen of USA, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523 USA
3. Kangwen L. LIN, citizen of USA, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 USA
4. Augustus O. OKHAMAFE, citizen of USA, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 USA
5. Eduardo SY, citizen of USA, 4588 Oakdale Street, Union City, California 94587 USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis Vaccines and Diagnostics Inc., a company organized under the laws of the Delaware, of 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608 United States of America, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____ and accorded Application Number _____ * (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on 30 August 2006 and accorded Application Number 60/841,177 and 07 August 2007 and accorded Application Number 60/954,466 (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that

(joint)
may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Rampurna GULLAPALLI L.S.

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

(joint)

Executed this _____ day of _____, 20____.

Ahmad HASHASH L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Ahmad HASHASH to me known and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 7th day of December, 2007._____
Kangwen L. LIN L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

See Attached Acknowledgement

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Kangwen L. LIN to me known and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____

Augustus O. OKHAMAFE

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20_____

Eduardo SY

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

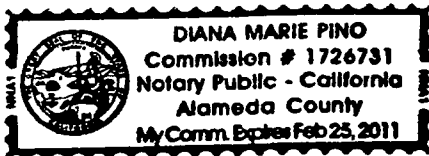
County of Alameda

On December 7, 2007 before me, Diana Marie Pino, Notary Public

personally appeared Kangwen Lee Lin

☒ personally known to me

☐ (or proved to me on the basis of satisfactory evidence)



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Place Notary Seal Above

Signature Diana Marie Pino
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Patent Application

Document Date: 12/7/2007 Number of Pages: 4 (Four)

Signer(s) Other Than Named Above: None

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
- ☐ Corporate Officer — Title(s): _____
- ☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
- ☐ Attorney in Fact
- ☐ Trustee
- ☐ Guardian or Conservator
- ☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
- ☐ Corporate Officer — Title(s): _____
- ☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
- ☐ Attorney in Fact
- ☐ Trustee
- ☐ Guardian or Conservator
- ☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

(joint)

Patent Case 52069

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Rampurna GULLAPALLI, citizen of USA, 330 Westline Drive, Apt. B-329, Alameda, California 94501 USA
2. Ahmad HASHASH, citizen of USA, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523 USA
3. Kangwen L. LIN, citizen of USA, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 USA
4. Augustus O. OKHAMAFE, citizen of USA, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 USA
5. Eduardo SY, citizen of USA, 4588 Oakdale Street, Union City, California 94587 USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis Vaccines and Diagnostics Inc., a company organized under the laws of the Delaware, of 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608 United States of America, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____ and accorded Application Number _____ (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on 30 August 2006 and accorded Application Number 60/841,177 and 07 August 2007 and accorded Application Number 60/954,466 (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that

Executed this _____ day of _____, 20_____.

~~L.S.~~

Rampurna GULLAPALLI

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Rampurna GULLAPALLI to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seat)

Notary Public

_____. L.S.
Ahmad HASHASH

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

_____ L.S.
Kangwen-L. LIN

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

(joint)

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Augustus O. OKHAMAFE

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)

) s.s.:

County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Augustus O. OKHAMAFE to me known and known by me to be the same person described in and who
 executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
 will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary PublicExecuted this 30th day of November, 2007.Eduardo SY

L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

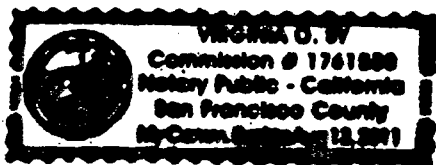
State of California)

) s.s.:

County of San Francisco)

On this 30th day of November, 2007, personally appeared before me
Eduardo SY to me known and known by me to be the same person described in and who executed the
 foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
 purpose set forth.

(Seal)



Virginia O. W.
 Notary Public

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Rampurna GULLAPALLI, citizen of USA, 330 Westline Drive, Apt. B-329, Alameda, California 94501 USA
2. Ahmad HASHASH, citizen of USA, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523 USA
3. Kangwen L. LIN, citizen of USA, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 USA
4. Augustus O. OKHAMAFE, citizen of USA, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 USA
5. Eduardo SY, citizen of USA, 4588 Oakdale Street, Union City, California 94587 USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis Vaccines and Diagnostics Inc., a company organized under the laws of the Delaware, of 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608 United States of America, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____ and accorded Application Number _____ * (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on 30 August 2006 and accorded Application Number 60/841,177 and 07 August 2007 and accorded Application Number 60/954,466 (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that

(joint)

may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 30 day of November, 2007

Rampurna GULLAPALLI L.S.
Rampurna GULLAPALLI

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Rampurna GULLAPALLI to me known and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 3 day of December, 2007

Ahmad HASHASH L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Ahmad HASHASH to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____

Kangwen L. LIN L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
County of _____) s.s.:

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Kangwen L. LIN to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

NO

(joint)
Executed this _____ day of _____, 20____.

Augustus O. OKHAMAFE L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Augustus O. OKHAMAFE to me known and known by me to be the same person described in and who
executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

Eduardo SY L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Eduardo SY to me known and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

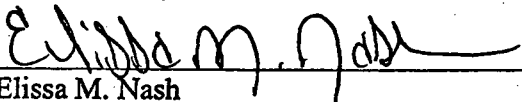
12/1

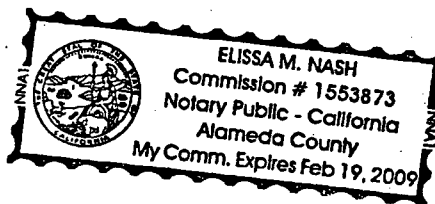
State of California

County of Alameda

On December 3, 2007 before me, Elissa M. Nash, personally appeared Ahmad Hashash, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.


Elissa M. Nash

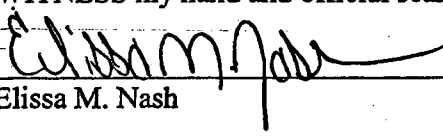


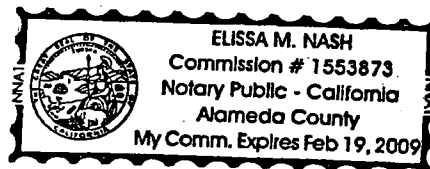
State of California

County of Alameda

On November 30, 2007 before me, Elissa M. Nash, personally appeared Rampurna Gullapalli, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.


Elissa M. Nash



ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Rampurna GULLAPALLI, citizen of USA, 330 Westline Drive, Apt. B-329, Alameda, California 94501 USA
2. Ahmad HASHASH, citizen of USA, 3 Jib Court, Pleasant Hill, California 94523 USA
3. Kangwen L. LIN, citizen of USA, 1266 Valdez Way, Fremont, California 94539 USA
4. Augustus O. OKHAMAFE, citizen of USA, 5310 Crystyl Ranch Drive, Concord, California 94521 USA
5. Eduardo SY, citizen of USA, 4588 Oakdale Street, Union City, California 94587 USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis Vaccines and Diagnostics Inc., a company organized under the laws of the Delaware, of 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608 United States of America, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____ and accorded Application Number _____ * (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on 30 August 2006 and accorded Application Number 60/841,177 and 07 August 2007 and accorded Application Number 60/954,466 (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that

(joint)

may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

L.S.

Rampurna GULLAPALLI

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
 County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Rampurna GULLAPALLI to me known and known by me to be the same person described in and who
 executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
 will for the purpose set forth.

(Seal)

 Notary Public

(joint)

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____, L.S.
Ahmad HASHASH

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
 County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Ahmad HASHASH to me known and known by me to be the same person described in and who executed
 the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
 purpose set forth.

(Seal)

 Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

_____, L.S.
Kangwen L. LIN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
 County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me
Kangwen L. LIN to me known and known by me to be the same person described in and who executed
 the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
 purpose set forth.

(Seal)

 Notary Public

(joint)
 Executed this 03 day of DECEMBER, 2007

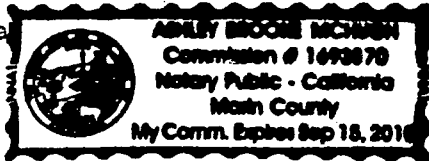
Augustus O. Okhamafe L.S.
 Augustus O. OKHAMAFE

ACKNOWLEDGEMENT

State of California)
) s.s.:
 County of Mann)

On this 4th day of December, 2007, personally appeared before me Augustus O. OKHAMAFE to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)



Ashley Brooke McChesney
 Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

 Eduardo SY L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
 County of _____)

On this _____ day of _____, 20____, personally appeared before me Eduardo SY to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

 Notary Public

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

Novartis Vaccines and Diagnostics Inc., a company organized under the laws of the Delaware, of 4560 Horton Street, Emeryville, California 94608 United States of America

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____ and accorded Application Number _____ * (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on 30 August 2006 and accorded Application Number 60/841,177 and 07 August 2007 and accorded Application Number 60/954,466 (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of ASSIGNEES or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said ASSIGNEES and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize ASSIGNEES and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of

(joint) any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEES or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 12th day of December, 20 07.

Novartis Vaccines and Diagnostics Inc.

Marcella Lillis L.S.
Marcella Lillis
Assistant Secretary

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me _____ to me known and known by me to be the same person described in _____ and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

149

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of Alameda

} ss.

On December 12, 2007,
Date

before me,

Elissa M. Nash

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

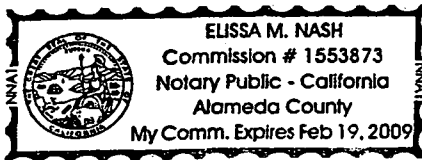
personally appeared

Marcella Lillis

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Place Notary Seal Above

Elissa M. Nash
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Assignment

Document Date: _____ Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER

Top of thumb here

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER

Top of thumb here

(joint)

Patent Case 52069

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Paul Allen SUTTON, citizen of USA, 34 Irvington Road, Parsippany, New Jersey 07054 USA
2. Eric M. LOESER, citizen of USA, 2393 Richmond Street, Scotch Plains, New Jersey 07076 USA
3. Piotr H. KARPINSKI, citizen of USA, 25 Terrace Parkway, Lincoln Park, New Jersey 07035 USA

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____ and accorded Application Number _____ * (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on 30 August 2006 and accorded Application Number 60/841,177 and 07 August 2007 and accorded Application Number 60/954,466 (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions,

(joint)

reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 29 day of November, 2007.

Paul Allen Sutton s.
Paul Allen SUTTON

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Harris)

On this 29 day of November, 2007, personally appeared before me Paul Allen SUTTON to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Kelly Ann Stritenberger
Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

(joint)

Executed this 29 day of November, 2007.Eric M. Loeser L.S.

Eric M. LOESER

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
 County of Morris)

On this 29 day of November, 2007, personally appeared before me
Eric M. LOESER to me known and known by me to be the same person described in and who
 executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
 will for the purpose set forth.

(Seal)

Kelly Ann Stritenberger
 Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
 A Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires January 26, 2012

Executed this 29 day of November, 2007.

Piotr H. Karpinski L.S.
 Piotr H. KARPINSKI

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
 County of Morris)

On this 29 day of November, 2007, personally appeared before me
Piotr H. KARPINSKI to me known and known by me to be the same person described in and who
 executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free
 will for the purpose set forth.

(Seal)

Kelly Ann Stritenberger
 Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
 A Notary Public of New Jersey
 My Commission Expires January 26, 2012

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 March 2008 (06.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/027523 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/019152

(22) International Filing Date: 30 August 2007 (30.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/841,177. 30 August 2006 (30.08.2006) US
60/954,466 7 August 2007 (07.08.2007) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GULLAPALLI, Rampurna** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US). **HASHIM, Ahmad** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US). **KARPINSKI, Piotr, H.** [US/US]; c/o Novartis, One Health Plaza 104/3, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). **LIN, Kangwen, L.** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US). **HOESER, Eric, M** [US/US]; c/o Novartis, One Health Plaza 104/3, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). **OKHAMATE, Augustus, O.** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics

Inc, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US). **SUTTON, Paul, Allen** [US/US]; c/o Novartis, One Health Plaza 104/3, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). **SY, Edwuardo** [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US).

(74) Agents: **ABRAHAMSON, Susan, L.** et al.; Novartis Vaccines & Diagnostics Inc, 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): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Published:

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

(54) Title: SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF

(57) Abstract: Salts of benzimidazolyl pyridyl ethers are provided, particularly salts of { 1 -methyl-5- [2-(5-trifluoromethyl- 1 H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy] - 1 H-benzoimidazol-2-yl } -(4- trifluoromethyl-phenyl)amine. Compositions and formulations including such salts and surfactants as well as methods of preparing such compositions and formulations are provided.

54

SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS
THEREOF

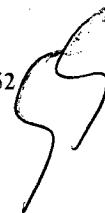
FIELD OF THE INVENTION

This invention pertains generally to salts of benzimidazolyl pyridyl ether compounds and formulations of such salts. More specifically, the disclosure herein pertains to salts and dosage formulations comprising salts of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine, and mixtures thereof, and to methods for preparing and using such formulations.

BACKGROUND

The involvement of kinases in the development of cancer is well known. For example, kinases known to be associated with tumorigenesis include the Raf serine/threonine kinases and the receptor tyrosine kinases (RTKs). Both types of kinases are part of a signal transduction pathway which ultimately phosphorylates transcription factors. Within the pathway, Raf kinases are part of the Ras/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) signaling module that influence and regulate many cellular functions such as proliferation, differentiation, survival, oncogenic transformation and apoptosis.

Several Raf kinase inhibitors have been described as exhibiting efficacy in inhibiting tumor cell proliferation *in vitro* and/or *in vivo* assays (see, *e.g.*, U.S. Pat. Nos. 6,391,636, 6,358,932, 6,037,136, 5,717,100, 6,458,813, 6,204,467, and 6,268,391). Other patents and patent applications suggest the use of Raf kinase inhibitors for treating leukemia (see, *e.g.*, U.S. Patent Nos. 6,268,391, and 6,204,467, and published U.S. Patent Application Nos. 20020137774; 20020082192; 20010016194; and 20010006975), or for treating breast cancer (see, *e.g.*, U.S. Patent Nos. 6,358,932; 5,717,100; 6,458,813; 6,268,391; and 6,204,467, and published U.S. Patent Application No. 20010014679). In early clinical trials, inhibitors of Raf-1 kinase that also inhibit B-Raf have shown promise as therapeutic agents in cancer therapy (Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8:2243-2248 (2002); Sebastien et al., *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253 (2002)).



Receptor tyrosine kinases (RTKs), such as vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR), are transmembrane polypeptides that regulate developmental cell growth and differentiation, remodeling, and regeneration of adult tissues. Mustonen, T. et al., *J. Cell Biology* 129:895-898 (1995); van der Geer, P. et al., *Ann Rev. Cell Biol.* 10:251-337 (1994). VEGF and members of the VEGF subfamily are able to induce vascular permeability and endothelial cell migration and proliferation, as well as induce angiogenesis and vasculogenesis. Ferrara, N. et al., *Endocrinol. Rev.* 18:4-25 (1997); Connolly, D. et al., *J. Biol. Chem.* 264:20017-20024 (1989); Connolly, D. et al., *J. Clin. Invest.* 84:1470-1478 (1989); Leung, D. et al., *Science* 246:1306-1309 (1989); Plouet, J. et al., *EMBO J* 8:3801-3806 (1989).

Angiogenesis is the process whereby new blood vessels are formed in a tissue, and is critical to the growth of cancer cells. In cancer, once a nest of cancer cells reaches a certain size, roughly 1 to 2 mm in diameter, the cancer cells must develop a blood supply in order for the tumor to grow larger as diffusion is not sufficient to supply the cancer cells with enough oxygen and nutrients. Thus, inhibition of angiogenesis by the inhibition of kinases involved in angiogenesis is expected to halt the growth of cancer cells.

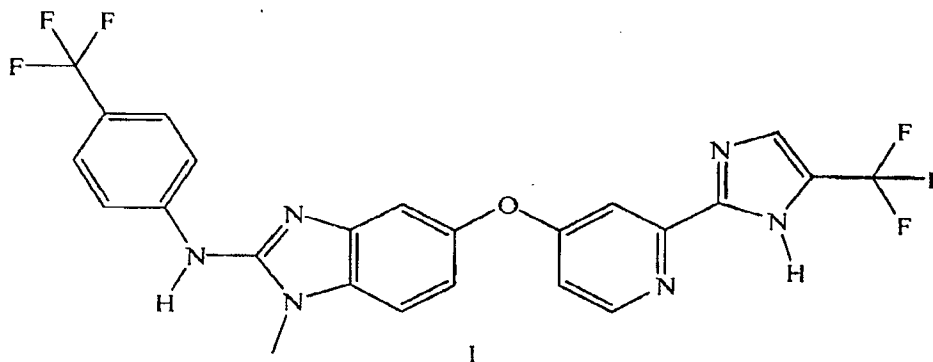
One class of compounds that inhibit angiogenesis, inhibit the growth of tumors, treat cancer, modulate cell cycle arrest, and/or inhibit kinases such as Ras, Raf, mutant B-Raf, VEGFR2 (KDR, Flk-1), FGFR2/3, c-Kit, PDGFR β , CSF-1R is the class of compounds known as benzimidazolyl pyridyl ethers. Methods for the synthesis and use of various benzimidazolyl pyridyl ether compounds have been disclosed in WO 2003/082272 and WO 2005/032458, in U.S. Provisional Application Numbers 60/712,539 filed on August 30, 2005; 60/731,591 filed on October 27, 2005; 60/774,684 filed on February 17, 2006; 60/713,108 filed on August 30, 2005, and 60/832,715, filed July 21, 2006, and in the U.S. utility application entitled "Substituted Benzimidazoles and Methods of Their Use," filed August 30, 2006 (U.S.S.N. 11/513,959), and the U.S. utility application entitled "Substituted Benzimidazoles and Methods of Preparation," filed August 30, 2006 (U.S. S.N. 11/513,745), the entire disclosures of which are herein incorporated by reference for all purposes. Despite the excellent biological activity shown by benzimidazolyl pyridyl ethers, challenges in formulating this class of compounds exist due to the low water solubility of the compounds at physiological pH.

56

SUMMARY

In one aspect, the invention provides salts of benzimidazolyl pyridyl ethers and methods of making such salts. In some embodiments, salts of the invention are selected to have substantially improved aqueous solubility over the free base, e.g., 2 times or more. In another aspect the invention provides compositions, formulations and medicaments of salts of benzimidazolyl pyridyl ethers and methods of making and using such compositions, formulations and medicaments. The formulations include solid and liquid formulations of salts of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine in capsule and tablet form, as well as in parenteral forms, among others. The formulations may be administered orally or by other methods known in the art. Formulations of the invention provide improved aqueous solubility, faster dissolution rates and improved *in vivo* exposure/pharmacokinetics of the benzimidazolyl pyridyl ether compounds compared to the unformulated compounds, such as the free base and salts thereof.

In one aspect, the present invention provides salts of benzimidazolyl pyridyl ethers such as {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine. The latter compound has the structure of Formula I:



Salts of the compound of Formula I include acetate, tosylate, succinate, lactate, malate, sulfate, maleate, citrate, hydrochloride, phosphate, ethanesulfonate, and methanesulfonate salts. In some embodiments, the salts are selected to have a minimum solubility in aqueous solution of at least 0.058 mg/mL.

In another aspect, the invention provides compositions comprising a pharmaceutically acceptable acid salt of benzimidazolyl pyridyl ethers, such as {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine and a surfactant. While many pharmaceutically acceptable acids may be used as the cognate acid in acid salts of the invention, the cognate acid of the acid salt typically has a pKa of about 4.7 or less than 4.7. For example, the cognate acid of the acid salt can be acetic acid, toluene sulfonic acid, succinic acid, lactic acid, malic acid, sulfuric acid, maleic acid, citric acid, hydrochloric acid, phosphoric acid, ethanesulfonic acid and methanesulfonic acid.

Any suitable surfactant may be used in compositions and methods of the invention, including for example, surfactants having an HLB value of about 8 or higher than 8. Exemplary surfactants include polyoxyethylene castor oil compounds, polyoxyethylene mono- and di-fatty acid esters, mixtures of polyoxyethylene mono- and di-esters of C₈-C₂₂ fatty acids and glyceryl mono-, di- and tri-esters of C₈-C₂₂ fatty acids, d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxyethylene - polyoxypropylene copolymers, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene alkyl ethers, sodium dioctyl sulfosuccinate, sodium lauryl sulfate, sorbitan fatty acid esters, sugar fatty acid esters or a mixture of any two or more thereof.

In another aspect, formulations described herein may be contained within a capsule or tablet. In some embodiments, the total mass of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, contained within the capsule or tablet, ranges from about 0.01 mg to about 400 mg. In some embodiments, the capsule or tablet is coated with a polymer or gelatin, or is encapsulated within a gelatin sheath. The capsule may be a hard shell capsule and may further have a band-sealed head section and a body section.

In another aspect, methods are provided for producing formulations of the invention. The methods may include combining a pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine and a surfactant to provide a composition/formulation as described herein. Alternatively, the methods include combining a compound, {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-

54

trifluoromethyl-phenyl)amine, a pharmaceutically acceptable acid, and a surfactant to provide compositions, as described herein. In some embodiments, the compound of Formula I, acid, and surfactant are combined by mixing the compound and acid together to provide a salt of the compound, and subsequently mixing the salt of the compound with the surfactant to provide a composition as described herein. The compound of Formula I and the acid can be mixed alone to form a paste or by dissolving the compound and the acid in an organic solvent to form the salt of the compound *in situ*.

There are also provided in some embodiments, a pharmaceutical packaging container, comprising: a storage vessel comprising one or more capsules or tablets, the one or more capsules or tablets comprising a formulation as embodied herein.

Salts of the compound of Formula I and formulations thereof are useful in/as pharmaceutical formulations or medicaments in the treatment of cancer and/or inhibition of angiogenesis in a subject in need thereof. Thus, in another aspect, there are provided methods for treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject, comprising administering the salts or formulations to the subject. Any of the salts described herein may be used, including but not limited to the mesylate, esylate and maleate salts. In some embodiments related to methods of treating cancer, the salt or formulation is administered in an amount sufficient to provide a C_{max} after a single dose administration of from about 0.1 to about 6,000 ng/mL, about 0.1 to 1,000 ng/mL, about 0.1 to 500 ng/mL, about 1 to 150 ng/mL, or 1 to 10 ng/mL of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, in the subject's plasma.

In other embodiments related to methods of treating cancer, the salt or formulation is administered in an amount sufficient to provide a C_{max} at steady-state after administration of once, twice, three, four times or more daily or weekly of about 0.1 to about 6,000 ng/mL, about 0.1 to 1,000 ng/mL, about 0.1 to 500 ng/mL, about 1 to 150 ng/mL or 1 to 10 ng/mL of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, in the subject's plasma.

In other embodiments related to methods of treating cancer, the salt or formulation is administered in an amount sufficient to maintain a C_{min} at steady-state after administration of once, twice, three, four times or more daily or weekly of about 0.1 to about 6,000 ng/mL, about 0.1 to 1,000 ng/mL, about 0.1 to 500 ng/mL, about 1 to 150 ng/mL or 1 to 10 ng/mL of

9

the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, in the subject's plasma.

In other embodiments of the method for treating cancer, the formulation is administered in an amount sufficient to provide an AUC from time-zero to time-infinity after a single oral dose administration of about 0.01 to about 2,500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, about 1 to about 2,500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, about 1 to about 2,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, about 1 to about 1,000 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$, about 1 to about 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ or about 1 to 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, in the subject's plasma.

In other embodiments of the method for treating cancer, the formulation is administered in an amount sufficient to provide an AUC during a dosing interval at steady-state after administration of once, twice, three, four times daily or weekly of about 0.01 to about 2,500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, about 1 to about 2,500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, about 1 to about 2,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, about 1 to about 1,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, about 1 to about 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, about 0.1 to 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ or about 0.1 to 1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, in the subject's plasma. In such treatment methods, the formulation is administered once, twice, three, four times, or more daily or weekly.

In other embodiments related to methods of treating cancer, the salt or formulation is administered in an amount sufficient to maintain $C_{\min}$ of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, in subject's plasma during a dosing interval at steady-state of about 0.1 to about 6,000 ng/mL , about 0.1 to 1,000 ng/mL , about 0.1 to 500 ng/mL , about 1 to 150 ng/mL or 1 to 10 ng/mL . To allow rapid achievement of steady-state plasma concentration level, a loading dose of the salt or formulation may be administered prior to the daily administration of the salt or formulation. The ratio of the amount of loading dose to amount of the daily dose is about 3 to 20.

In other embodiments of the method for treating cancer, the cancers to be treated include, but are not limited to, bladder, breast, brain, head and neck, liver, biliary tract, carcinomas, acute and chronic lymphoid leukemias, acute and chronic myelogenous leukemia, chronic myelomonocytic leukemias, colorectal, gastric, gastrointestinal stromal, glioma,

60

lymphomas, melanomas, multiple myeloma, myelo-proliferative diseases, neuroendocrine, lung, small cell lung, pancreatic, prostate, renal cell, sarcomas and thyroid cancers.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

- FIG. 1 A: SEM Micrograph of compound of Formula I as free base.
- FIG. 1B: SEM Micrograph of compound of Formula I as mesylate salt.
- FIG. 1C: SEM Micrograph of compound of Formula I as esylate salt.
- FIG. 1D: SEM Micrograph of compound of Formula I as maleate salt.
- FIG. 2A: Sorption results for compound of Formula I as free base.
- FIG. 2B: TG/DTA results for compound of Formula I as free base.
- FIG. 3A: Sorption results for compound of Formula I as mesylate salt.
- FIG. 3B: TG/DTA results for compound of Formula I as mesylate salt.
- FIG. 4A: Sorption results for compound of Formula I as esylate salt.
- FIG. 4B: TG/DTA results for compound of Formula I as esylate salt.
- FIG. 5A: Sorption results for compound of Formula I as maleate salt.
- FIG. 5B: TG/DTA results for compound of Formula I as maleate salt.
- FIG. 6: Overlay graph of sorption results for the free base and salts of the compound of Formula I: -♦-, free base; -●-, maleate salt; -■-, esylate; -x-, mesylate.
- FIG. 7: Plasma concentrations of the free base, mesylate and esylate salts of the compound of Formula I after a single 100 mg oral dose.

DETAILED DESCRIPTION

Salts and formulations of salts of benzimidazolyl pyridyl ether compounds are provided. Such formulations may be used to inhibit RAF kinase, an important kinase enzyme

61

in the MAPK pathway. The formulations are useful, for example, in treating patients with cancer and/or a need for an inhibitor of RAF kinase.

The following abbreviations and definitions are used throughout this application:

"Adsorbent carrier" refers to materials, usually solid, employed to adsorb and/or absorb a liquid formulation.

"API" is an abbreviation for active pharmaceutical ingredient. As used herein, unless otherwise noted, API refers to the compound: {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine.

"AUC" is an abbreviation for area under the curve in a graph of the concentration of a compound in blood plasma over time.

"Cellulose" includes the various forms of cellulose known for use in pharmaceutical formulations, including but not limited to, ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, (e.g., Nos. 2208, 2906, 2910), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, microcrystalline cellulose, and mixtures thereof. Suitable forms of microcrystalline cellulose for use in formulations of the invention include, but are not limited to, the materials sold as AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (available from FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa.) and mixtures thereof.

" $C_{\max}$ " is an abbreviation that refers to the maximum observed 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 minutes to several hours following administration of a compound to a subject, and is dependent upon the intrinsic physicochemical and biological properties of the compound.

" $C_{\min}$ " is an abbreviation that refers to the minimum observed concentration of a compound in the plasma, tissue, or blood of a subject during a time interval between administrations of the compound. $C_{\min}$ typically occurs at the end of the interval between times of compound administration.

69

"Steady-state", as used herein, refers to the time during repeated administration of a compound at a fixed dosing schedule when $C_{\max}$ and $C_{\min}$ in each dosing interval become constant over time. $C_{\max}$ and $C_{\min}$ in each dosing interval may increase at the beginning of the repeated administration of a compound at a fixed dosing schedule. Eventually after some time period the $C_{\max}$ and $C_{\min}$ in a dosing interval will no longer increase and remain constant over time and are considered at steady-state. Time to reach "steady-state" after repeated administration of a compound at a fixed dosing schedule depends on the rate of elimination of the compound in subject's blood.

Croscarmellose sodium is cross-linked sodium carboxymethyl cellulose.

"Crospovidone" is a water-insoluble cross-linked homopolymer of 1-vinyl-2-pyrrolidinone typically having an empirically determined average molecular weight of greater than 1,000,000.

"Cyclodextrin" refers to a family of cyclic oligosaccharides containing at least six D-(+)-glucopyranose units.

"DMSO" is an abbreviation for dimethylsulfoxide.

"EtOAc" is an abbreviation for ethyl acetate.

"EtOH" is an abbreviation for ethanol.

"Fatty acid," as used herein, refers to any of the members of a large group of monobasic acids, especially those found in animal and vegetable fats and oils. In some embodiments the fatty acid is straight or branched chain alkyl or alkenyl group having 6 to 22 carbons, wherein the carboxylic acid is at one terminus of the carbon chain.

"Glycerides," as used herein, refers to esters formed between one or more acids and glycerol. In some embodiments, the acids are fatty acids. Medium-chain glycerides are glycerol esters of medium-chain fatty acids containing from 6 to 12 carbon atoms, or, in some embodiments, 6 to 10 carbon atoms. Medium chain fatty acids include: caproic acid (C_6); caprylic acid (C_8), capric acid (C_{10}) and lauric acid (C_{12}). Long chain glycerides are glycerol esters of long chain fatty acids containing from 12 to 22 carbon atoms, or in some embodiments, 12 to 18 carbon atoms.



"HDPE" is an abbreviation for high density polyethylene.

"HGC" is an abbreviation for hard gelatin capsule.

"HLB" is an abbreviation for hydrophilic-lipophilic balance. It is the ratio of water-soluble to oil-soluble portions of a molecule and is calculated according to the following formula:

$$\text{HLB} = \% \text{ hydrophile by weight of molecule} / 5.$$

(Griffin WC, Classification of Surface-Active Agents by 'HLB'; *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1 (1949) 311; Griffin WC, Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants; *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 5 (1954) 259.)

"HPLC" is an abbreviation for high performance liquid chromatography.

"HPMC" is an abbreviation for hydroxypropyl methylcellulose.

"Hr" is an abbreviation for hour(s).

"Hydrophilic," as used herein, refers to a material that readily dissolves in water or dissolves water. "Hydrophilic solvents" are solvents, which dissolve or disperse a solute and which itself also dissolve in water or dissolve water.

"LAH" is an abbreviation for lithium aluminum hydride.

"Lipid," as used herein, refers to any of a group of organic compounds, including, but not limited to the fats, oils, waxes, sterols, and triglycerides, that are insoluble in water but soluble in nonpolar organic solvents, and are oily to the touch.

"Lipophilic," as used herein, refers to a material that readily dissolves in lipids or dissolves lipids. "Lipophilic solvents" are solvents which dissolve or disperse a solute and which itself dissolves in lipids or dissolves lipids.

"LCMS" is an abbreviation for liquid chromatography mass spectroscopy.

"MeOH" is an abbreviation for methanol.

"MPEG" is an abbreviation for methoxypolyethylene glycol, a polyether having the general formula $\text{CH}_3\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$, and having a wide range of average molecular weight.

As used herein and except as otherwise indicated, MPEG may have an average molecular weight of from about 100 to about 20,000 g/mol, or higher.

"MTBE" is an abbreviation for methyl-*tert*-butyl ether.

"NMR" is an abbreviation for nuclear magnetic resonance.

"PEG" is an abbreviation for polyethyleneglycol, a polyether polymer of ethylene glycol having the general formula $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$, and having a wide range of average molecular weight. In some embodiments of the present invention, the PEG has an average molecular weight of from about 1,000 g/mol to about 20,000 g/mol. In other embodiments, the PEG has an average molecular weight of from about 1,000 g/mol to about 10,000 g/mol, and in other embodiments, from about 1,000 to about 4,000 g/mol.

"Phospholipid", as used herein, refers to phosphorous-containing lipids that are composed mainly of fatty acids, a phosphate group, and a simple organic molecule, e.g., glycerol. Phospholipids may also be referred to as phosphatides.

"PEO" is an abbreviation for polyethylene oxide. As used herein, and except as otherwise indicated, polyethylene oxide is a polyether polymer of ethylene glycol having an average molecular weight of greater than 20,000 g/mol. In some embodiments, the average molecular weight of PEO is from greater than 20,000 up to 300,000 g/mol. PEO may be used in the form of copolymers with other polymers.

The apparent pKa of the compound of Formula I refers to the apparent ionization constant of the compound of Formula I as determined by a pH profile solubility study. Thus, the apparent pKa of the compound of Formula I is a complex term consisting of three overlapping ionization constants of the basic nitrogens in Formula I.

Povidone, as used herein, is a polymer of 1-vinyl-2-pyrrolidinone, and having a wide range of average molecular weight. In some embodiments, the povidone has an average molecular weight of from about 2,500 g/mol to about 300,000 g/mol, or greater.

"RH" is an abbreviation for relative humidity.

"rt" is an abbreviation for room temperature.

"SEDDS" is an abbreviation for self-emulsifying drug delivery systems.

Simulated gastric fluid, as used herein, refers to simulated gastric fluid USP/NF.

"SMEDDS" is an abbreviation for self-microemulsifying drug delivery systems.

"Sorbitan", as used herein, refers to dehydrated Sorbitol.

"Starch" refers to a complex carbohydrate consisting of amylase and amylopectin.

"Pregelatinized starch" is starch that has been chemically and/or mechanically processed to rupture all or part of the granules in the presence of water and subsequently dried. Some types of pregelatinized starch may be modified to render them compressible and flowable in character.

"Sugar fatty acid", as used herein, refers to a fatty acid with a sugar moiety attached.

"Surfactant", as used herein, stands for "surface active agent", and is a substance which lowers the surface tension of the medium in which it is dissolved, and/or lowers the interfacial tension with other phases, and, accordingly, is positively adsorbed at the liquid/vapor and/or at other interfaces. The term surfactant further includes sparingly soluble substances which lower the surface tension of a liquid by spreading spontaneously over the surface of the liquid.

"TBACl" is an abbreviation for *tert*-butylammonium chloride.

"TFAA" is an abbreviation for trifluoroacetic anhydride.

"THF" is an abbreviation for tetrahydrofuran.

"TLC" is an abbreviation for thin layer chromatography.

A "pharmaceutically acceptable salt" includes a salt with an inorganic base, organic base, inorganic acid, organic acid or basic or acidic amino acid. Salts of inorganic bases include, e.g., alkali metals, such as sodium or potassium; alkaline earth metals, such as calcium and magnesium or aluminum; and ammonia. Salts of organic bases include, e.g., trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine. Salts of inorganic acids include, e.g., hydrochloric acid, hydroboric acid, nitric acid, sulfuric acid and phosphoric acid. Salts of organic acids include, e.g., formic acid,

66

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. Salts of basic amino acids include, e.g., arginine, lysine and ornithine. Acidic amino acids include, e.g., aspartic acid and glutamic acid.

The term "subject", as used herein, refers to any animal that can experience the beneficial effects of the formulations and methods embodied herein. Thus, a compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or mixtures of any two or more thereof may be administered to any animal that can experience the beneficial effects of the compound in accordance with the methods of treating cancer provided herein. Preferably, the animal is a mammal, and in particular a human, although it 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.

"Treating", as used herein, refers to an alleviation of symptoms associated with a disorder or disease, or halt or slowing 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 or slowing of 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.

"Solvate", as used herein, refers to an association of a solvent with a compound, in the crystalline form. The solvent association is typically due to the use of the solvent in the synthesis, crystallization, and/or recrystallization of the compound.

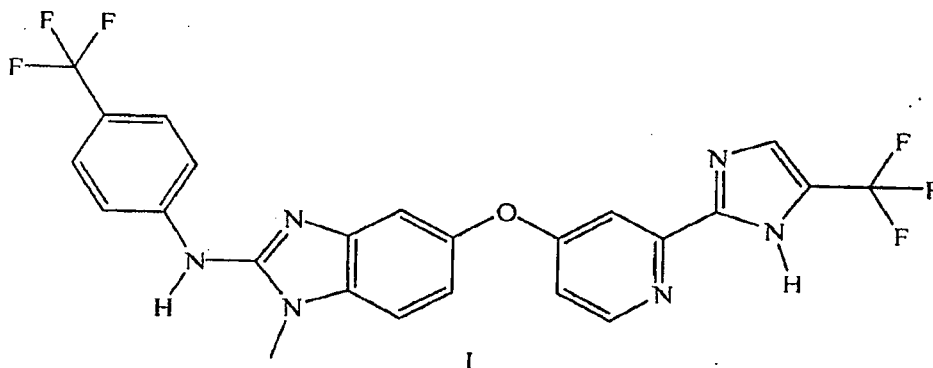
"Hydrate", as used herein, refers to an association of water with a compound, in the crystalline form. The water association is typically due to the use of the water in the synthesis, crystallization, and/or recrystallization of the compound, and may also be a result of the hygroscopic nature of the compound.

"About", as used herein, in conjunction with a stated numerical value, refers to a value within $\pm 10\%$ of the stated numerical value.

As used herein, and unless otherwise specified, "a" or "an" refers to "one or more".

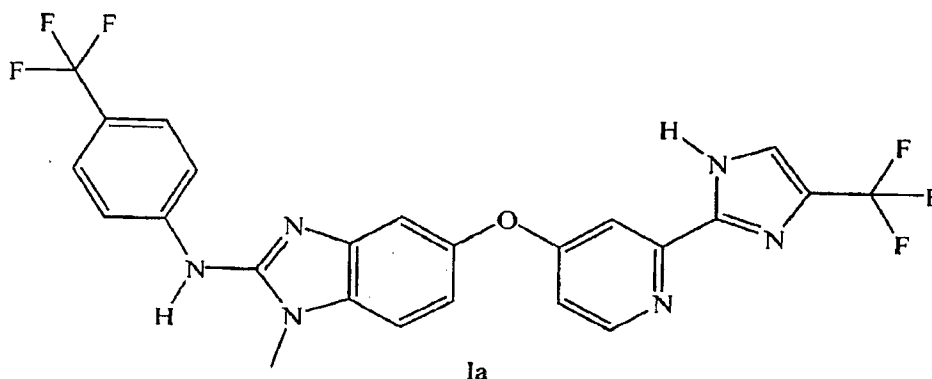
It will be readily understood by those of skill in the art, that some materials identified below as belonging to a category such as a surfactant, a polymeric carrier, or as a coating material may fall into one or more of those categories, although not listed as part of the other categories. For example, hydroxypropyl cellulose is a polymeric carrier in some embodiments, and/or may used as a coating for a capsule or tablet in other embodiments. Other such materials belonging in more than one category, but listed in only one category, will be readily identified by one of skill in the art.

Salts and compositions and formulations of salts of benzimidazolyl pyridyl ether compounds are provided in accordance with one aspect of the present invention. More specifically, the invention herein pertains to salts and formulations comprising salts of a compound of Formula I, and to methods for preparing and using such formulations. As used throughout this disclosure, Formula I refers to {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine, a compound having the structure:



It will be understood by those of skill in the art, that a compound of Formula I, can also exist in the form of solvates and/or hydrates and that all such solvates and hydrates are encompassed by the compound and structure of Formula I.

It should also be understood that organic compounds according to the invention may exhibit the phenomenon of tautomerism. As drawings of a chemical structure can only represent one possible tautomeric form at a time, it should be understood that the compound of Formula I encompasses any tautomeric form of the drawn structure. For example, one possible tautomer of the compound of Formula I is shown below as Tautomer Ia:



Those of skill in the art, will recognize and understand that the compound of Formula I, and tautomers thereof, may also exist in solvate and/or hydrate forms and are also encompassed by the compound and/or structure of Formula I. Likewise, pharmaceutically acceptable salts of the compound of Formula I also encompass the corresponding solvates and/or hydrates of the pharmaceutically acceptable salts of the compound of Formula I.

Salts and Formulations of Salts

In one aspect, the present invention provides salts of benzimidazolyl pyridyl ethers, such as {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine. Salts of the compound of Formula I include acetate, tosylate, succinate, lactate, malate, sulfate, maleate, citrate, hydrochloride, phosphate and methanesulfonate salts. In some embodiments, the salts are selected from {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine hydrochloride, {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine ethanesulfonate or {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine methanesulfonate, or {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine maleate. In some embodiments, the salts of the compound of Formula I are selected to have a minimum aqueous solubility of at least 2, 5, or 10 times or more than the free base. For example, such salts can have a solubility of at least about 0.058 mg/mL in distilled water.

In another aspect, the invention provides a composition or formulation comprising a pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-

6a

yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine and a surfactant. The compositions and formulations described herein may be solids or liquids and generally have improved solubilities and dissolution rates over the unformulated free base or salts of the compound of Formula I.

While many pharmaceutically acceptable acids may be used as the cognate acid in acid salts of the invention, acids having a pKa of about 4.7 or less than 4.7 are particularly useful. While not intending to be so limited, because the apparent pKa of the compound of Formula I is believed to be about 4.7, acids with pKas at or below this level can improve the solubility of the compound. Thus, in some embodiments of compositions or formulations of the invention, the cognate acid of the acid salt has a pKa of from about 4.7 about -6. In other embodiments, the cognate acid of the acid salt has a pKa of from about 4 to about -6, about 3 to about -6, about 2 to about -6, about 4.7 to about -5, about 4.7 to about -4, about 4.7 to about -3, about 4 to about -5, about 4 to about -4, about 4 to about -3, about 3 to about -6, and about 3 to about -5, about 3 to about -3, and about 2.5 to about -3.

Suitable cognate acids of the acid salts of the invention include a carboxylic acid, carbonic acid, acid salt of an amino acid, ascorbic acid, isoascorbic acid, amino acid, polyamino acid, alkanesulfonic acid, inorganic acid, polymeric acid, or a mixture of any two or more thereof. For example, the cognate acid of the acid salt can be malic acid, citric acid, tartaric acid, oxalic acid, succinic acid, adipic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid, lactic acid, maleic acid, phthalic acids, creatinine hydrochloride, pyridoxine hydrochloride, thiamine hydrochloride, cysteine hydrochloride, glycine hydrochloride, cystine dihydrochloride, peptides, toluene sulfonic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, phosphoric acid, phosphonic acid, orthophosphoric acid, hydrochloric acid, sulfonic acid, sulfuric acid, nitric acid, sodium metabisulfite, potassium phosphate monobasic, polyphosphoric acid, polyvinylsulfuric acid, polyvinylsulfonic acid, or a mixture of any two or more thereof. In some embodiments, the cognate acid of the acid salt is selected from the group consisting of acetic acid, toluene sulfonic acid, succinic acid, lactic acid, malic acid, sulfuric acid, maleic acid, citric acid, hydrochloric acid and methanesulfonic acid.

Compositions and formulations of the invention may include a range of amounts of the pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine. For

70

example, the amount of this salt can range from about 0.1 wt% to about 80 wt%, from about 0.5 wt% to about 70 wt%, from about 1 wt% to about 50 wt % or from about 1 wt% to about 25 wt% based upon the total weight of the composition. The amount of active pharmaceutical ingredient in compositions and formulations of the invention varies with the intended application, and it is well within the skill of those in the art to determine the appropriate amount for any particular application based on the disclosure herein.

Any suitable surfactant can be used in compositions and formulations of the invention. The surfactant is typically used to improve wetting of API and excipients, and prevent the acid salts of the invention, especially salts of the compound of Formula I existing in ionization equilibrium with its free base in aqueous media, from precipitating upon dilution in aqueous solution, although the invention is not intending to be so limited. Thus, in some embodiments, the surfactant has an HLB value of about 8 or higher than 8. For example the surfactant may have an HLB value of from about 8 to about 40 or higher, from about 8 to about 40, 18, 16, 14, 12, or 10. In other embodiments, the surfactant may have an HLB value of about 9, 10, 11, or 12 to about 20, or from about 9 to about 18, about 9 to about 15, about 9 to about 16, about 10 to about 18, about 10 to about 16, or about 10 to about 15.

Surfactants that may be used in compositions or formulations of the invention include polyoxyethylene castor oil compounds, polyoxyethylene mono- and di-fatty acid esters, mixtures of polyoxyethylene mono- and di-esters of C₈-C₂₂ fatty acids and glyceryl mono-, di- and tri-esters of C₈-C₂₂ fatty acids (e.g., sold under trade names Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Gelucire 53/10 by Gattefosse), d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxyethylene - polyoxypropylene copolymers, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene alkyl ethers, sodium dioctyl sulfosuccinate, sodium lauryl sulfate, sorbitan fatty acid esters, sugar fatty acid esters, or a mixture of any two or more thereof. In some embodiments, the surfactant can be polyoxyl 35 castor oil, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 60 hydrogenated castor oil, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, polyoxyl 40 stearate, polyoxyl 150 stearate, polyoxyl 150 distearate, d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, poloxamer 124, poloxamer 188, poloxamer 407, sorbitan monolauryl ester, sorbitan monopalmityl ester, sorbitan monostearyl ester, or a mixture of any two or more thereof. In still other embodiments, the surfactant can be d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, poloxamer 188, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Gelucire 53/10 or a mixture of any two or more thereof.

71

Compositions and formulations of the invention may include a range of amounts of the surfactant. For example, the amount of the surfactant can range from about 0.01 wt% to about 60 wt%, from about 0.1 wt% to about 50 wt% or from about 1 wt% to about 25 wt % based upon the total weight of the composition. The amount of surfactant in compositions and formulations of the invention varies with the intended application, and it is well within the skill of those in the art to determine the appropriate amount for any particular application based on the disclosure herein.

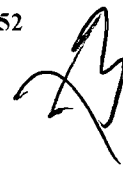
Compositions and formulations of the invention are characterized by having improved solubility and dissolution rates in aqueous solutions over the free base or a salt of compound of Formula I. For example, in some embodiments, the composition or formulation including a surfactant has a solubility of at least about 0.058 mg/mL in distilled water or simulated gastric fluid. In other embodiments, the composition or formulation including a surfactant has a solubility of at least about 0.092, 0.096, 0.46 or 0.78 mg/mL in distilled water or in simulated gastric fluid. In still other embodiments the composition or formulation has a solubility of at least about 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, or 2.3 mg/mL in distilled water or simulated gastric fluid. In some embodiments, at least 90 wt% of a sample of a composition or formulation of the invention containing the equivalent of about 100 mg of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine dissolves in 900 mL of simulated gastric fluid at 37±0.5°C in about 90 minutes or less than 90 minutes. In other embodiments, at least 90 wt% the sample dissolves in about 60 minutes or less than 60 minutes, or in about 30 minutes or less than 30 minutes. In other embodiments at least 95, 98 or 99 wt% of the sample dissolves in about 90, 60 or 30 minutes or in less than 90, 60 or 30 minutes.

Compositions and formulations of the invention may further include additional excipients, such as a carrier, e.g., a polymeric carrier or a non-polymeric carrier. The carriers of the invention are polymers or other materials suitable for use as a medium to deliver a drug substance. Thus, e.g., a carrier may be an adsorbent carrier, disintegrant, binder, lubricant, glidant or diluent that will facilitate delivery of a drug substance to a subject. Suitable polymeric carriers include cross-linked povidone; cross-linked sodium carboxymethylcellulose; cross-linked β -cyclodextrin polymer; cross-linked dextran; cross-linked carbomer; hydroxyethylcellulose; hydroxypropylmethylcellulose; hydroxypropylcellulose; hydroxypropylmethylcellulose-acetate succinate; cellulose acetate

phthalate; α -, β - or γ -cyclodextrin; polyanionic- β -cyclodextrins, sulfobutylether-7- β -cyclodextrin; acrylic resins selected from homopolymers of acrylic acid, homopolymers of acrylic acid derivatives, copolymers of acrylic acid and acrylic acid derivatives; methacrylic acid copolymers, polymethacrylate polymers, poly(methacrylic acid-methyl methacrylate), poly(methacrylic acid-ethyl acrylate), ammonio methacrylate copolymer, poly(ethyl acrylate-methylmethacrylate-trimethylammonioethyl methacrylate chloride), poly(ethyl acrylate-methyl methacrylate), polyvinyl alcohol with an average molecular weight of from about 20,000 to about 200,000 g/mol, polyvinylpyrrolidone/vinylacetate, povidone with an average molecular weight of from about 2,500 to about 300,000 g/mol, polyethylene glycol; starch; sodium starch glycolate; microcrystalline cellulose; silicified microcrystalline cellulose; polyethylene glycol; or a mixture of any two or more thereof. Suitable non-polymeric carriers include lactose; sorbitol; mannitol; calcium carbonate; dicalcium phosphate; aluminum magnesium silicate; talc; aluminum silicate; bentonite; silicon dioxide; or a mixture of any two or more thereof.

Compositions and formulations of the invention may be contained within a capsule or tablet. In capsules or tablets, the total mass of the pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine may, e.g., range from about 0.01 mg to about 400 mg, from about 0.1 to about 400 mg, from about 1 to about 400 mg, from about 1 to about 100 mg, from about 1 to about 50 mg., from about 1 to about 25 mg, from about 1 to about 10 mg or from 1 to about 5 mg. In other embodiments, the total mass of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, contained within the capsule or tablet, ranges from about 0.01 mg to about 10 mg, from about 0.1 mg to about 10 mg, from about 0.01 mg to about 5 mg, from about 0.1 mg to about 5 mg. In still other embodiments, the total mass of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, contained within the capsule or tablet, ranges from about 0.01 mg to about 100 mg, from about 0.1 mg to about 100 mg, from about 0.01 to about 50 mg, from about 0.1 to about 50 mg, from about 0.01 mg to about 25 mg, or from about 0.1 mg to about 25 mg.

Compositions and formulations embodied herein may also include pharmaceutically acceptable additives, such as an antioxidant, a coloring agent, a flavoring agent, a preservative, a sweetener or a mixture of any two or more thereof. Antioxidants suitable for



use in the embodied formulations include, but are not limited to, ascorbic acid, ascorbyl palmitate, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, ethylenediaminetetraacetic acid, salts of ethylenediaminetetraacetic acid, propyl gallate, sodium metabisulfite, vitamin E, esters of Vitamin E, or a mixture of any two or more thereof. Preservatives suitable for use in the embodied formulations include, but are not limited to, butylparaben, calcium sorbate, ethylparaben, methylparaben, monothioglycerol, potassium sorbate, propylparaben, sodium benzoate, sodium sorbate, sorbic acid, or a mixture of any two or more thereof. Sweeteners suitable for use in the embodied formulations include, but are not limited to, aspartame, glycyrrhizin salts, monoammonium glycyrrhizinate, saccharin, saccharin calcium, saccharin sodium, sugar, sucralose, or a mixture of any two or more thereof. Flavoring agents suitable for use in the embodied formulations include, but are not limited to, citric acid, menthol, peppermint oil, sodium citrate, vanillin, ethyl vanillin, or a mixture of any two or more thereof. Coloring agents suitable for use in the embodied formulations include, but are not limited to, FD&C blue #1, FD&C blue #2, FD&C green #3, FD&C red #3, FD&C red #4, FD&C yellow #5, FD&C yellow #6, D&C blue #4, D&C green #5, D&C green #6, D&C orange #4, D&C orange #5, iron oxides, or a mixture of any two or more thereof.

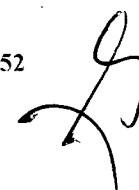
In some embodiments, formulations of the present disclosure are solid solutions, or dispersions. In some such embodiments, formulations are contained within a capsule or a tablet. In some embodiments, the capsule is a hard shell capsule, a hard gelatin capsule, a soft gelatin capsule, natural pullulan capsule, or a hydroxypropyl methylcellulose shell capsule. In some embodiments, the total mass of the pharmaceutically acceptable acid salt of the compound of Formula I, in the capsule or tablet ranges from about 1 mg to about 400 mg. In some embodiments, the capsule or tablet is coated with polymer or gelatin, or is encapsulated within a gelatin sheath. The capsule may be hard shell capsule and may further have a band-sealed head section and a body section. The capsules, or tablets may be encapsulated within a gelatin sheath and the gelatin sheath may further include a pharmaceutically acceptable coloring agent, a sweetener, an opacifier, or a mixture of any two or more thereof. Optionally, capsules or tablets may be coated with a sweetener, a cellulose polymer, a polymethacrylate polymer, polyvinyl acetate phthalate, a gelatin, or a mixture of any two or more. In embodiments where cellulose polymers are used to coat a capsule or tablet, the cellulose polymer may be selected from methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxyethylmethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate, or a mixture of any two or more thereof. In

embodiments where a polymethacrylate polymer is used to coat a capsule or tablet, the polymethacrylate polymer may be selected from methacrylic acid copolymers, poly(methacrylic acid-methylmethacrylate), poly(methacrylic acid-ethylacrylate), ammonio methacrylate copolymer, poly(ethyl acrylate-methylmethacrylate-trimethylammonioethyl methacrylate chloride), poly(ethyl acrylate-methyl methacrylate), or a mixture of any two or more thereof.

Methods

In another aspect, methods for producing compositions and formulations described herein are provided. Thus, in some embodiments, the methods comprise combining a pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine and a surfactant to provide a composition or formulation as described herein. In other embodiments, the methods include combining a compound, {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine, a pharmaceutically acceptable acid, and a surfactant to provide the compositions and formulations of the invention described herein. For example, the compound, acid and surfactant can be combined by mixing the compound and acid together to provide a salt of the compound, and subsequently mixing the salt of the compound with the surfactant to provide a composition or formulation as described herein. The salt may be in the form of a paste which may be dried and/or further processed prior to being mixed with the surfactant.

Alternatively, the compound and the acid can be mixed by dissolving the compound and the acid in a formulation aid such as an organic solvent to form the salt of the compound. The salt can be isolated from the organic solvent by, e.g., precipitation or removal of the organic solvent through evaporation or under reduced pressure, or by any suitable technique known to those skilled in the art, including combinations of two or more such techniques. Organic solvents suitable for use as formulation aids include ketones, alcohols, ethers, esters or a mixture of any two or more thereof. Exemplary organic solvents include acetone, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, isopropanol and mixtures of any two or more. In some embodiments, the formulation aid is removed by spray-drying, and/or spray coating the formulation onto a pharmaceutically acceptable carrier to form a solid dispersion, and/or



grinding the solid dispersion to form granules. In some embodiments, granules formed by such methods have a size of less than 250 μm . In some embodiments, the granules are screened (i.e., passed through a screen) to provide a uniform size distribution for filling a capsule with the granules. In embodiments where tablets are prepared instead of capsules, the granules are mixed with excipients(s) as described below to form a second mixture, which is then pressed into the tablet.

In some embodiments of methods of the invention, the amount of the pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine ranges from about 0.1 wt% to about 80 wt%, from about 0.5 wt% to about 70 wt%, from about 1 wt% to about 50 wt% or from about 1 wt% to about 25 wt% based upon the total weight of the composition.

All methods of preparing compositions and formulations of the invention may further include combining a polymeric or non-polymeric carrier with the acid salt and the surfactant. Any of the methods may further include combining an antioxidant, a coloring agent, a cyclodextrin, a flavoring agent, a preservative, a sweetener, or a mixture of any two or more thereof with the acid salt and the surfactant. Suitable acids, surfactants, polymeric and non-polymeric carriers, antioxidants, coloring agents, cyclodextrins, flavoring agents, preservatives, sweeteners, and other excipients are as described throughout this disclosure. In some embodiments of methods of the invention, the amount of surfactant ranges from about 0.01 wt% to about 60 wt%, from about 0.1 wt% to about 50 wt% or from about 1 wt% to about 25 wt% based upon the total weight of the composition. In some embodiments, the antioxidant is present at up to about 1 wt% based upon the total weight of the formulation. In other embodiments, the sweetener is present at up to about 2 wt% based upon the total weight of the formulation. In other embodiments, the flavoring agent is present at up to about 2 wt% based upon the total weight of the formulation.

In some embodiments, the methods further include forming at least one capsule or tablet with the formulation. In such capsules or tablets, the total mass of the pharmaceutically acceptable acid salt of the compound of Formula I ranges from about 0.01 mg to about 400 mg, from about 0.1 to about 400 mg, from about 1 to about 400 mg, from about 1 to about 100 mg, from about 1 to about 50 mg., from about 1 to about 25 mg, from about 1 to

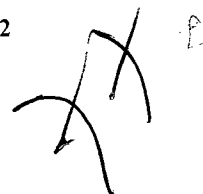
about 10 mg or from 1 to about 5 mg. In other embodiments, the total mass of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, contained within the capsule or tablet, ranges from about 0.01 mg to about 10 mg, from about 0.1 mg to about 10 mg, from about 0.01 mg to about 5 mg, from about 0.1 mg to about 5 mg. In still other embodiments, the total mass of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, contained within the capsule or tablet, ranges from about 0.01 mg to about 100 mg, from about 0.1 mg to about 100 mg, from about 0.01 to about 50 mg, from about 0.1 to about 50 mg, from about 0.01 mg to about 25 mg, or from about 0.1 mg to about 25 mg. In some such methods where a capsule is formed the capsule may be, but is not limited to, those capsules as described above.

Sealing of capsules may be accomplished by many methods known to those of skill in the art. In some embodiments, sealing methods include spraying a mist of alcohol and water solution onto an inside lip of the head section to cause the hard shell capsule to form an adhesive gel, placing the head section in position over the body section to form the capsule, exposing the capsule to an elevated temperature of from about 35°C to about 55°C, and allowing the adhesive gel to set. In other embodiments, the capsules are band-sealed.

Tablets formed by the disclosed methods are, in some embodiments, formed using a conventional tablet press or molding calendar with a pair of counter-rotating, chilled molding rolls. Thus, methods of preparing solid formulations include, but are not limited to hot melt methods as described above and below in the examples, and solvent dissolution/evaporation methods as described above and below in the examples.

Packaging

Pharmaceutical packagings are ubiquitous throughout the industry and most are well-suited to the formulations disclosed. Pharmaceutical packagings and/or containers for inventive formulations may include a storage vessel for one or more capsules, tablets, cachets, or lozenges of formulations embodied herein. Such embodiments of storage vessels include those made of any of a number of pharmaceutically compatible polymers, glasses and metals, including, e.g., high density polyethylene. Disclosed pharmaceutical packagings include blister packaging, with at least one capsule, tablet, cachet, or lozenge of the formulation(s) disclosed herein. Further, such storage vessels may include a cotton or rayon coil and/or a

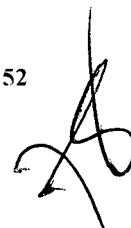


heat induction seal. Suitable packaging is widely known to those of skill in the art and is not limiting of the broader aspects of this disclosure.

Methods of Treating

In another aspect, methods for treating cancer, inhibiting angiogenesis, and/or inhibiting RAF kinase in a subject are provided. In some embodiments, the method comprises administering to a subject in need of a cancer treatment, a composition or formulation as described herein. In some embodiments, the method comprises administering to a subject in need of an angiogenesis inhibitor, a formulation embodied herein. In other embodiments, methods comprise administering to a subject in need of an RAF kinase inhibitor, a formulation embodied herein. The formulations are typically administered in an amount sufficient to provide a C_{max} of about 0.1 to about 5,000 ng/mL, from about 0.1 to 1,000 ng/mL, about 0.1 to 500 ng/mL, or about 1 to 150 ng/mL and/or an $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ of about 0.01 to about 5,000 $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$, about 1 to about 5,000 $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$, about 1 to about 2,000 $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$, or about 1 to about 1,000 $\mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ of the compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, in the subject's plasma. However, while exemplified dosage rates were used in controlled studies, administered dosages of API in a subject may range from about 0.01 mg to about 50 mg per kilogram body mass of the subject, including from about 0.01 mg/kg to about 25 mg/kg, from about 0.01 mg/kg to about 10 mg/kg, or from about 0.01 mg/kg to about 1, 2, 3, 4 or 5 mg/kg.

Treatment regimens and methods of treating a subject with a compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, are provided. In some embodiments, methods of treating cancer and/or inhibiting angiogenesis in a subject include administering a formulation of a compound of Formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture of any two or more thereof, once, twice, three times, four, or more times daily. In some embodiments, administration of such formulations includes treatment cycles of administering such formulations daily for 7, 14, 21 or 28 days, followed by 7 or 14 days without administration of the formulation. In other embodiments, the treatment cycle includes administration of the formulation daily for 7 days, followed by 7 days without administration of the compound. In some embodiments, the treatment cycle is repeated one or more times.



As noted above, a pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula I may be used for the treatment of various cancers in a subject. In some embodiments, the cancer to be treated include, but are not limited to, bladder, breast, brain, head and neck, liver, biliary tract, carcinomas, acute and chronic lymphoid leukemias, acute and chronic myelogenous leukemias, chronic myelomonocytic leukemias, colorectal, gastric, gastrointestinal stromal, glioma, lymphomas, melanomas, multiple myeloma, myeloproliferative diseases, neuroendocrine, lung, pancreatic, prostate, renal cell, sarcomas and thyroid cancers.

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. Where tablets and/or capsules are so provided, cachets and/or lozenges may also be provided.

One skilled in the art will readily realize that all ranges discussed can and do necessarily also describe all subranges therein for all purposes and that all such subranges also form part and parcel of this invention. Any listed range can be easily recognized as sufficiently describing and enabling the same range being broken down into at least equal halves, thirds, quarters, fifths, tenths, etc. As a non-limiting example, each range discussed herein can be readily broken down into a lower third, middle third and upper third, etc.

All publications, patent applications, issued patents, and other documents referred to in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication, patent application, issued patent, or other document was specifically and individually indicated to be incorporated by reference in its entirety. Definitions that are contained in text incorporated by reference are excluded to the extent that they contradict definitions in this disclosure.

The present embodiments, 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.

Experimental

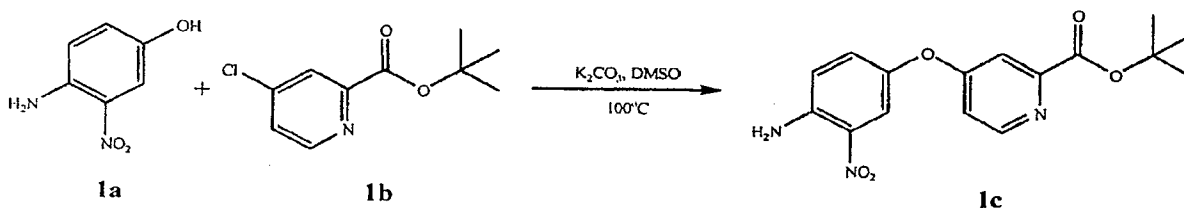
Nomenclature for the compounds was provided using ACD Name version 5.07 software (November 14, 2001) available from Advanced Chemistry Development, Inc., ChemInnovation NamExpert + Nomenclator™ brand software available from

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.

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

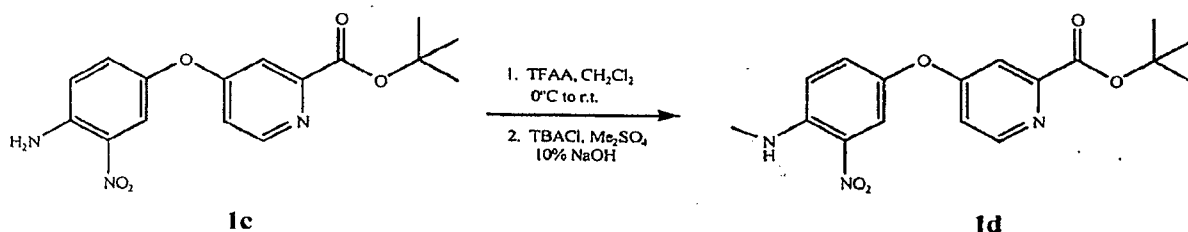
Example 1: Synthesis of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine (Formula I)

Step 1



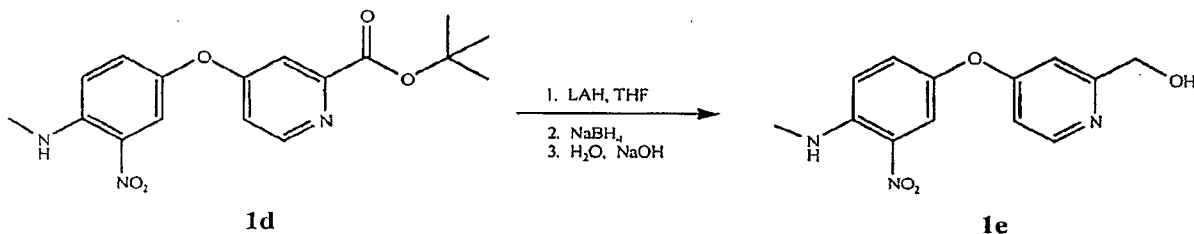
A 500 mL three-neck flask was fitted with a mechanical stirrer and charged with K_2CO_3 (4.15 g, 30 mmol). The vessel was sealed, evacuated, and flame dried. The apparatus was allowed to cool to rt and purged with argon. To the reaction flask was added 4-amino-3-nitrophenol **1a** (3.08 g, 20 mmol), *tert*-butyl 4-chloropyridine-2-carboxylate **1b** (5.2 g, 24 mmol) and dry DMSO (30 mL). The resulting mixture was stirred vigorously and heated to $100^\circ C$ for ~14 h. The reaction was poured over iced phosphate buffer (pH = 7) and the reaction flask was rinsed well with MTBE and water. The combined biphasic mixture was filtered through Celite (>2 cm pad). The layers were partitioned and separated and the aqueous phase was extracted with MTBE (3×100 mL). The combined organic layers were washed with water (5×100 mL), dried ($MgSO_4$), and evaporated. The crude residue was adsorbed onto SiO_2 , and purified by flash chromatography (4:1, 2:1, 1:1 hexanes/EtOAc) to furnish 4.92 g (14.9 mmol, 74% yield) of **1c** as a yellow brown solid. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 2.8, 5.8$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 6.15 (br s, 2 H), 1.62 (s, 9 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8, 164.0, 151.8, 151.5, 143.4, 143.2, 131.5, 129.8, 121.0, 118.0, 114.2, 113.1, 83.0, 28.4; mp $163-166^\circ C$.

Step 2



To a solution of **1c** (5.62 g, 17 mmol) in CH_2Cl_2 (85 mL) at 0°C was added TFAA (2.4 mL, 3.6 g, 17 mmol). The cooling bath was then removed and the reaction maintained at rt for 2 h. The reaction was cooled to 0°C and TBACl (2.5 g, 8.5 mmol), Me_2SO_4 (3.2 mL, 4.3 g 34 mmol), and 10% NaOH (34 mL) were added. The resulting mixture was stirred vigorously for 4 h at rt. The reaction was diluted with water and the resulting layers were partitioned and separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×100 mL), and the combined organic layers were washed with brine (2×100 mL), dried (MgSO_4), and evaporated. The crude residue was adsorbed onto silica gel and purified by flash chromatography (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 hexanes/ EtOAc) to give 4.5 g (13.0 mmol, 76%) of **1d** as a yellow-orange solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.04 (br d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.25 (app dd, $J = 2.8, 9.1$ Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.59 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 164.1, 151.5, 144.7, 142.1, 130.4, 118.8, 115.5, 114.1, 112.9, 82.9, 30.4, 28.5; mp 187 – 189°C .

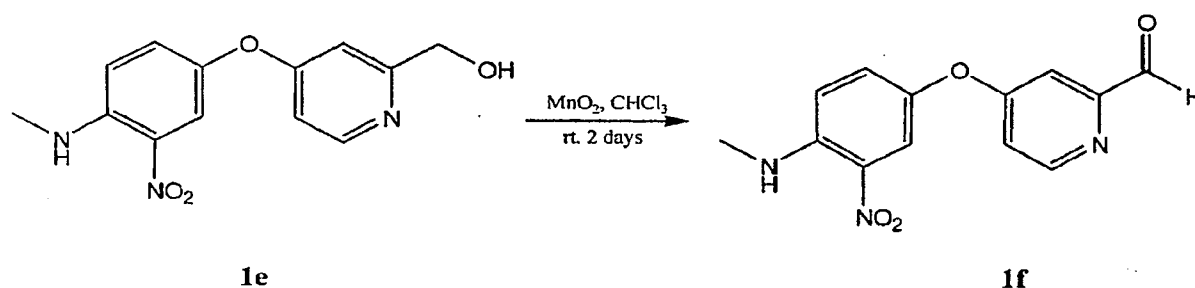
Step 3



A flame dried 500 mL three necked round bottom flask purged with N_2 was charged with LAH (3.0 g, 75 mmol) and dry THF (240 mL). The resulting suspension was cooled to 0°C and **1d** (20.7 g, 60 mmol) was slowly added while keeping the internal reaction temperature under 5°C . The reaction mixture was stirred at 0°C for 2 h followed by stirring at rt overnight. NaBH_4 (2.27 g, 60 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for an additional hour at rt. After the reaction was judged complete, the reaction mixture was treated with successive dropwise addition of water (3 mL), 15% NaOH (3 mL), and water (9 mL).

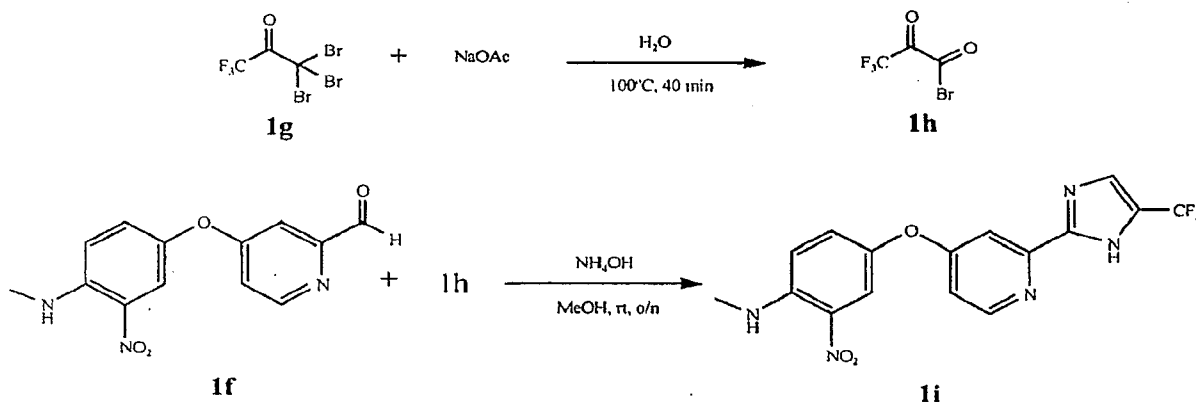
The resulting mixture was filtered through Celite, and the remaining solids were washed with EtOAc and MeOH. The combined organic portions were evaporated and the resulting crude residue was adsorbed onto SiO₂ and purified by flash chromatography (97:3 CH₂Cl₂/MeOH) to afford 7.63 g (27.7 mmol, 46%) of a red-orange solid as **1e**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.07 (d, *J* = 5.23 Hz, 3 H).

Step 4



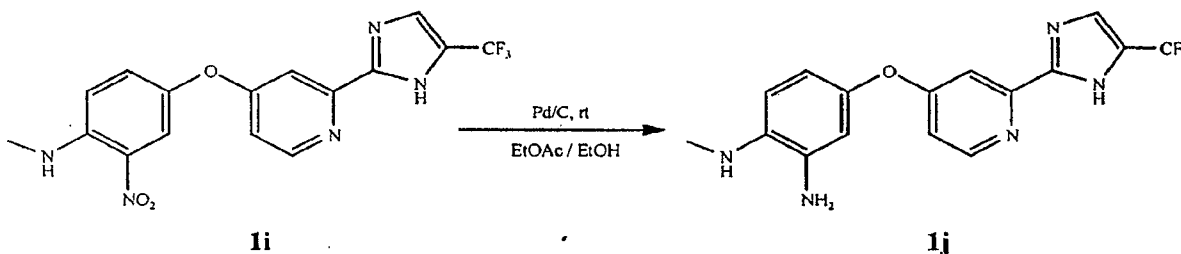
A 100 mL round bottom flask was charged with **1e** (1.38 g, 5.0 mmol), MnO₂ (6.52 g, 75 mmol) and CHCl₃ (20 mL). The resulting suspension stirred at rt for 2 d. The reaction mixture was filtered through Celite, and the remaining solids were washed successively with CHCl₃ and EtOH. The combined organic portions were evaporated, absorbed onto silica gel, and purified by flash chromatography (98:2 CH₂Cl₂/MeOH) to give 790 mg (2.89 mmol, 58%) of an orange solid as **1f**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1 H), 8.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 2.48 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 2.47, 5.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 3.08 (d, *J* = 5.23 Hz, 3 H).

Step 5



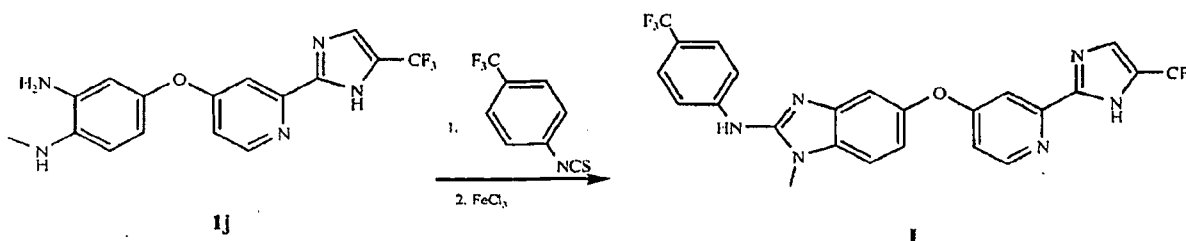
Ketone **1g** (Lancaster, 25.75 mL, 136.5 mmol) was added to a solution of sodium acetate (NaOAc) (22.4 g, 273 mmol) in H₂O (60 mL) and the resulting solution heated to 100°C for 10 min. After cooling to rt, the solution of **1h** was added to a suspension of **1f** (25 g, 91 mmol) in NH₄OH (150 mL) and MeOH (450 mL). The resulting mixture was stirred at rt overnight. TLC (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) showed complete consumption of **1f**. The crude product was concentrated into an aqueous slurry, and partitioned with saturated Na₂CO₃ and CH₂Cl₂. The aqueous phase was extracted three times with CH₂Cl₂, and the combined organics washed with brine, dried with MgSO₄, and concentrated to give 31.6 g of **1i** (83 mmol) as an orange solid (91 % yield). No further purification was required.

Step 6



A slurry of **1i** (45.76 g, 120 mmol) in MeOH (220 mL) and EtOAc (200 mL) was sparged with N₂ for 20 min, and then charged with a suspension of 10 % Pd/C (12.77 g, 120 mmol) in MeOH (60 mL). The reaction was purged with H₂ and maintained under a H₂ atmosphere for 2 days. The reaction was filtered through a pad of Celite and the collected solids were washed successively with MeOH and EtOAc. The combined organic filtrates were evaporated, and the resulting solid was azeotroped with CH₂Cl₂ and dried overnight, under vacuum, to give 40.17 g (115 mmol) of **1j** as a tan powder (96% yield). LCMS *m/z* 336.1 (MH⁺), *t_R* = 1.81 min.

Step 7



4-(Trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (23.37 g, 115 mmol) was added to a stirring solution of **1j** (40.17 g, 115 mmol) in MeOH (460 mL) at rt. The reaction was maintained at



rt for 16 h. After the reaction was judged complete, a solution of FeCl_3 (20.52g, 126.5 mmol) in MeOH (50 mL) was added to the reaction and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The crude reaction mixture was added to a 3 L separatory funnel containing EtOAc (750 mL) and water (750 mL). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (aqueous phase saved). The organic layers were combined, washed with saturated aqueous Na_2CO_3 solution, water, and brine, then dried (MgSO_4), and concentrated. The saved aqueous phase was made basic ($\text{pH} = 10$) by addition of saturated aqueous Na_2CO_3 solution and the resulting slurry was added to a 3 L separatory funnel containing EtOAc (500 mL). The mixture was agitated and the resulting emulsion was filtered through filter paper, and the layers were then separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 500 mL). The organic layers were combined, washed with brine, then dried (MgSO_4), added to previously extracted material and concentrated. The combined product was triturated with CH_2Cl_2 (500 mL), adsorbed onto SiO_2 and purified by flash chromatography. A final trituration of material with CH_2Cl_2 produced the compound of Formula I as a pure, white solid. LCMS m/z 519.1 (MH^+); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.61 (dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.38 (app d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 1 H), 6.93 (dd, $J = 2.5, 5.5$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H); LCMS $m/z = 519.0$, $t_R = 2.57$ min (MH^+); Anal. calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$: C 55.6, H 3.11, N 16.21; Found: C 55.81, H 3.43, N 16.42; mp: 217 – 220°C (dec.).

Example 2: Aqueous Solubility of API

The aqueous solubility of the compound of Formula I was assessed as a function of pH. Solubility of the compound of Formula I was determined using the shake flask method. The following aqueous solutions of hydrochloric acid (HCl) were prepared: 100, 33.3, 11.1, 3.7, 1.2, 0.4, and 0 mM. The following aqueous solutions of sodium hydroxide (NaOH) were prepared: 1.2 and 0.4 mM. The ionic strength of each of these solutions was adjusted to 0.15 using potassium chloride. Excess amounts of the compound of Formula I were added to a 1 mL aliquot of each of the above solutions in 1.5-mL polypropylene tubes. The tubes were agitated at room temperature for 5 days before analysis. On the day of analysis, the tubes were centrifuged at 15,000 revolutions per minute (rpm) using a microcentrifuge at 22°C for 20 minutes. The concentration of compound of Formula I in the supernatant was measured by

HPLC. The pH of the supernatant was measured using an Orion pH meter, which was calibrated before use.

The aqueous solubility of the compound at various pHs is listed in the following Table 1. As shown, {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine is practically insoluble in water.

Table 1: Aqueous Solubility of API as a function of pH

pH	Solubility (mg/mL)
1.36	0.7094
2.19	0.1253
3.75	0.0019
5.78	0.0004
10.13	0.0003
11.00	0.0003

Example 3: Preparation of Salts of the Compound of Formula I

The compound of Formula I was prepared as described in Example 1. Hydrochloric acid (HCl), sodium hydroxide (NaOH), acetic acid, lactic acid, succinic acid, malic acid, citric acid, ethanesulfonic acid, maleic acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, phosphoric acid, and sulfuric acid were all United States Pharmacopoeia-National Formulary (USP-NF) grade or ACS grade.

Conversion of the compound of Formula I to various salt forms was accomplished via an acid-base reaction in an organic liquid medium followed by a slow evaporation of the organic solvent, except for the mesylate, esylate, and maleate salts which were prepared as described in Example 6, below. An accurately weighed amount of the compound of Formula I (443.4 mg) was dissolved in a total of 8.39 mL of a solvent mixture composed of 7.39 mL acetone and 1 mL methanol. 0.567 mL aliquots of this solution were placed in 1.5 mL polypropylene tubes to yield 30 mg of the solid compound of Formula I upon drying. Tubes containing the compound of Formula I were left overnight in the chemical fume hood to air-dry. Equimolar amounts of the respective cognate acids were added to the vials from acetonitrile (ACN) solutions of the acids (1 mL of 57.86 mM acid solutions). The resulting converted salt suspensions were agitated overnight at room temperature. The following day, the salt suspensions were dissolved by the addition of 0.5 mL of methanol, agitated for 1 hr

and allowed to air dry in the chemical fume hood. Upon drying, the solid salt materials were subjected to microscopic examination and aqueous solubility testing. Microscopic examination was performed with a polarized light microscope to assess the crystalline nature of the materials. The salt solubility studies were performed by adding excess solid salt material to 1 mL of deionized water in 1.5 mL polypropylene tubes and agitating for 48 hr at room temperature. The tubes were then centrifuged at 15,000 rpm for 20 min at 22°C in a microcentrifuge. Concentrations of the various salts in the supernatant were measured by HPLC and the pH of each was measured and recorded. The supernatant was then discarded and the pellets were resuspended in deionized water for another solubility determination.

HPLC analyses were performed using Waters Alliance™ 2695 Separation Module equipped with Waters 2996 Diode Array Detector. Separation was performed using 4.6 x 150 mm Synergi Hydro-RP C 18 reversed phase HPLC column at temperature of 35°C. Mobile phase conditions consisted of 0.1 % Trifluoroacetic acid (TFA) in water (Solvent A) and 0.1 % TFA in ACN (Solvent B). Flow was maintained at 1 mL/min with the linear gradient elution shown in Table 2.

Table 2: HPLC Solvent Gradient

Time (min.)	% Solvent A	% Solvent B
0	95	5
40	40	60
45	95	5
50	95	5

Quantitative analyses of the compound of Formula I were performed at 254 nm wavelength using an external standard curve.

In an attempt to increase the aqueous solubility and dissolution rate of compound of Formula I, initially ten acids were screened for their ability to form salts with the compound of Formula I free base. The acids included relatively weak acids such as acetic and lactic acids. They also included strong acids such as sulfuric, hydrochloric, toluenesulfonic, and methanesulfonic acids as shown in Table 3.

The crystalline nature of each of the collected salts was assessed microscopically using a polarized light microscope. As shown in Table 3, microscopic examination of

46

collected salts indicated that some salts were crystalline and the others were mixtures of crystalline and amorphous phases. When the salts were evaluated for their equilibrium aqueous solubility, they exhibited low levels of solubility and low pH of the saturated solutions. Given the very weakly basic nature of the compound of Formula I, it was assumed that the salts dissociated in aqueous media and mostly reverted back to the free base and the respective free acid counter ions during the equilibration process. The residual solids in these aqueous suspensions were, therefore, collected, and their aqueous solubility was evaluated in freshly added deionized water. As shown in Table 3, the obtained solubility is consistent with that of the free base confirming that the salts reverted back to the free base upon contact with water. The observed behavior of compound of Formula I salts is not an unexpected one given the weak basicity and the low intrinsic aqueous solubility of the compound. A closer inspection of the pH-solubility profile of compound of Formula I in Table 1 reveals that the compound did not attain maximum solubility even at the lowest pH tested, i.e., pH 1.36. This indicates that the pH of a saturated solution of a salt of Formula I is lower than 1.36. Salts that require a low pH to attain the saturated solution are known to be unstable and to revert back to the free base when in contact with aqueous media (Serajuddin A.T. M. and Pudipeddi M. *Salt Selection Strategies*. In Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use. Stahl P.H. and Wernauth C.G. (Eds). 2002, Wiley-VCH).

Table 3: Salts of the Compound of Formula I

Salt	Crystallinity ¹	Solubility ² (mg/mL)	pH ³	Solubility of Residual Solid ⁴ (mg/mL)
Free Base	Crystalline	0.004	5.235	0.009
Acetate	Crystalline	0.006	3.892	0.002
Tosylate	Mixture	0.011	2.91	0.006
Succinate	Crystalline	0.018	2.552	0.003
Lactate	Crystalline	0.058	2.668	0.004
Malate	Mixture	0.092	2.918	0.001
Sulfate	Mixture	0.096	2.517	0.021
Maleate	Crystalline	0.096	2.415	0.017
Citrate	Mixture	0.155	2.405	0.006
Hydrochloride	Crystalline	0.457	2.079	0.010
Methanesulfonate	Crystalline	0.774	1.992	0.004

¹Crystallinity was assessed by polarized light microscope

²Aqueous solubility of salts collected from organic solvent

³pH of the saturated aqueous solutions⁴Aqueous solubility of residual solids collected from the saturated aqueous solutions**Example 4: Capsule Solid Dosage Formulations**

The API, a weak base, exhibits increased aqueous solubility as the pH of the medium is lowered. Thus, the aqueous solubility of API may be improved through its conversion into an acidic salt form. Two acids, i.e., hydrochloric acid and methanesulfonic acid were chosen as prototypical acids to convert API free base into its salt forms.

The compound of Formula I was prepared as described in Example 1. d- α -Tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS; Eastman Chemicals), Gelucire 44/14 (Gattefosse), Poloxamer 188 (Pluronic F-68; Sigma chemicals), and Polyoxyl 40 stearate (Myrj 52-S, Uniqema) were selected as the surfactants to aid as wetting agents and aqueous solubility enhancers for API free base. These surfactants were chosen because they have higher HLB values and are solids at ambient temperatures. Crospovidone (BASF), sodium starch glycolate, and Starch 1500 (Colorcon) were chosen as potential disintegrants. Avicel PH 101 (FMC), Povidone K30 (BASF), and fumed silica (Degussa Corporation) were used as a bulking agent, a binder, and a glidant, respectively. PEG 8000, oleic acid, methanesulfonic acid, hydrochloric acid, and acetone were used as received.

Formulation Preparation

The formulations were prepared using three approaches: (1) by directly employing a harvested salt form of Formula, (2) utilizing solubility enhancers coupled with *in-situ* salt formation and (2) utilizing solubility enhancers alone. The formulations prepared using these approaches are summarized in Tables 4 and 5, respectively.

1. Use of Harvested and *In-situ* salt formation to prepare various formulations

Table 4: Formulations Using Various Salt Formation Processes

Ingredients	Composition, %, w/w				
	#1	#2	#3	#4	#5
API (free base)	27.15	27.14	23.48	22.99	23.89
Acetone ¹	250	250	0	0	0
HCl 37%	9.10	0	0	24.45	5.43

Ingredients	Composition, %, w/w				
	#1	#2	#3	#4	#5
Methanesulfonic acid	0	9.05	23.53	0	0
PEG 8000	0	0	0	0	41.27
Avicel PH101	21.67	21.80	18.35	18.18	0
Poloxamer 188	36.09	36.14	30.62	30.56	18.19
TPGS	4.60	4.54	4.01	3.82	9.41
Fumed silica	1.39	1.32	0	0	1.81
TOTAL	100	100	100	100	100
Capsule fill weight, mg	368	368	425	435	419
Target API dose, mg	100	100	100	100	100

¹Pharmaceutical aid, removed after preparation

Formulations #1 and #2 in Table 4, which employed harvested (i.e., pre-isolated) salt forms, were prepared as follows: 3 g of API was dissolved in 25 g of acetone and mixed with either 1 g of 37% HCl or 1 g of methanesulfonic acid (about twice the equimolar ratio to API). The clear yellow solution so formed was set aside undisturbed for several hours until the salt form of the API completely precipitated from the solution. The precipitate was collected by filtration and dried. The salt form was blended with the rest of the excipients (except fumed silica) and wet granulated with about 1.5 mL of water in a grinder. The granulation was then dried in a laminar flow hood at room temperature for more than 24 hours. The dried granulation was blended with fumed silica in the grinder. The resultant granulation was stored in a 10 mL scintillation glass vial until needed for further use. Approximately 368 mg of the granulation (i.e., equivalent to 100 mg API free base dose) were filled into size 00 hard gelatin capsules.

Formulations #3 and #4 in Table 4, which are salt forms prepared in situ, were prepared as follows: 3 g of API was mixed thoroughly with either about 3 g of 37% HCl or about 3 g of methanesulfonic acid (about six times the equimolar ratio to API) using a spatula to form a homogeneous paste. The paste was set aside overnight. The paste was mixed with the other excipients and granulated with about 1.5 mL of water in a grinder. The resultant granulation was dried and stored in a 10 mL scintillation glass vial until needed for further

89

use. Approximately 435 mg of the granulation (i.e., equivalent to 100 mg API free base dose) were filled into size 00 hard gelatin capsules.

Formulation #5 in Table 4 was prepared within-situ hydrochloride salt as follows: API was mixed with PEG 8000 at approximately 60°C to form a paste. The paste was mixed with 37% HCl solution. Poloxamer 188 and TPGS were added to the hot melt and mixed thoroughly until a homogeneous molten mass was formed. The molten mass was spread onto an Aluminum foil as thin sheets and allowed to cool. The sheets were cut, milled in a grinder, and mixed with fumed silica to form granules. Approximately 420 mg of the granules (i.e., equivalent to 100 mg API free base dose) were filled into size 00 hard gelatin capsules.

2. Comparative Examples: Wet granulation with surfactants as solubility enhancers

Table 5: Formulations Using Solubility Enhancers

Ingredients	Composition, %, w/w		
	#6	#7	#8
API free base	11.4	12.8	20
PEG 8000	38.6	49.4	0
Gelucire 44/14	0	0	39.7
Polyoxyl 40 stearate	30.6	0	0
TPGS	0	9.9	0
Sodium starch glycolate	0	20	0
Crospovidone	15.5	0	40.3
Oleic acid	0	7.9	0
PVP K30	3.9	0	0
TOTAL	100	100	100
Capsule fill weight, mg	877	781	500
Target API dose, mg	100	100	100

Formulation prototypes #6, #7, and #8 in Table 5 were prepared as follows: All ingredients designated for each formulation prototype were blended and granulated in a

90

grinder using 2-2.5 mL water. The granulation was dried and filled into size 00 hard gelatin capsules so that each capsule contained 100 mg API free base.

Dissolution Methodology

The dissolution test was performed in 900 mL simulated gastric fluid (SGF) at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ using a USP type 2 dissolution apparatus. The dissolution test was performed at 100 rpm paddle rotation speed. Sinkers were used to prevent the capsules from floating. Approximately 2.5 mL samples were withdrawn through a coarse inline filter at 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minute intervals. The samples were further filtered through $0.45 \mu\text{m}$ disk filters and assayed using an HPLC procedure. The dissolution profiles of the formulations prepared using the three approaches are summarized in Table 6.

Table 6: Dissolution Profiles of API from Capsule Formulations in SGF Media

Time, min	% API released							
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
15	74.1	68.3	94.6	81.5	96.6	53.3	61.9	7.9
30	90.4	91.3	100.3	96.9	99.9	66.4	83.3	17.4
45	99.7	96.8	99.4	98.6	99.6	70.7	93.2	27.0
60	99.8	99.7	99.0	102.0	99.9	72.9	97.6	34.9
90	100	100	100	100	100	75.1	100	43.8

Formulations #1-5 were prepared using solubility enhancers and in-situ salt formation approach.

Formulations #6-8 were prepared using solubility enhancers only approach.

In an approach that couples solubility enhancers with the *in situ* salt formation approach, salt formation was achieved either by dissolving both API and an acid in a suitable solvent, e.g., acetone or molten PEG 8000 (e.g., #1, #2 and #5) and harvesting the salt that precipitates out of solution for further processing or by directly mixing both components together in the acid and wet-granulating the blend with a granulation fluid (e.g., #3 and #4). The results suggest that the dissolution profiles were not influenced by either the type and equimolar ratio of acid used (hydrochloric acid versus methanesulfonic acid) or the method or process employed in generating the *in situ* salt (solvent precipitation versus direct granulation in the presence of an acid) to prepare the granules. The resultant capsule provided a very



rapid dissolution, i.e. $\geq 90\%$ API was released from the capsules in ≤ 30 minutes. In contrast, the formulations prepared utilizing the solubility enhancers alone approach (e.g., #6, #7 and #8) provided a less than optimal dissolution from the capsules.

Example 5: Tablet and Capsule Solid Dosage Formulations

Method 1: Wet Granulation

In wet granulation methods, API and an acid are mixed at a molar ratio of 1:1 to 1:6, with or without deionized water, in a mixer to form the granulating fluid. The other inactive ingredients are then wet granulated using the granulating fluid. The resultant wet mixture is dried and milled to give uniform granules. Additional excipients can be added to the granules to produce a final blend. The final blend is filled into two-piece gelatin or HPMC capsules. The final blend may optionally be compressed into tablets. The tablet or capsule can be further coated to modify its release profile, to improve its appearance/taste, and/or to protect the product from the storage environment.

Formulation 9

Sodium starch glycolate, poloxamer 188, and microcrystalline cellulose are dry blended in a Key International KG5 granulator. API is dissolved in 5% hydrochloric acid in a glass beaker and transferred into the KG5 as the granulation fluid. The granulation is mixed at a 400 rpm impeller speed and a 2,000 rpm chopper speed for 1 minute. The resultant granules are dried in an oven at 40°C until the moisture content of the granulation is less than 10%. The granules formed are then screened through a #20 mesh screen. The screened granules are mixed with additional microcrystalline cellulose and sodium starch glycolate in a V blender for 5 minutes. Silicon dioxide and stearic acid are added to the blend and mixed for an additional 3 minutes. The final blend is then discharged from the V blender and compressed into tablets using a Carver press with a 1/2 inch round standard concave tooling.

Granule Formulation

Ingredient	% w/w
API	12.5
Hydrochloric acid	4.75
Sodium starch glycolate	20.0
Poloxamer 188	10.0
Microcrystalline cellulose	52.75
Total	100

Tablet Formulation

Ingredient	Amount per Tablet, mg
Granule Formulation	400 mg (Equivalent to 50 mg API)
Microcrystalline cellulose	158 mg
Sodium starch glycolate	20 mg
Silicon dioxide	10 mg
Stearic acid	12 mg
Total Tablet weight	600 mg

Method 2: Wet Granulation

API and carriers are mixed in a high shear mixer or a planetary mixer. An acid solution is then added to the dry blend as the granulating fluid. The resultant wet mixture may then be further dried and milled to give uniform granules. Additional excipients can be added to the granules to produce a final blend. The final blend is then filled into a two-piece gelatin or HPMC capsule. The final blend may alternatively be compressed into a tablet. The tablet or capsule can be further coated to modify its release profile, to improve its appearance/taste, or to protect the product from the storage environment.

Formulation 10

API, crospovidone, poloxamer 188, and microcrystalline cellulose are dry blended in a PMS high-speed granulator. Diluted methanesulfonic acid is added to the dry blend to form wet granules. The resultant wet granules are dried in a GPCG fluid bed dryer and milled by a Comill to achieve desirable particle size range. The milled granules are mixed with sodium starch glycolate in a V blender for 5 minutes. Silicon dioxide and magnesium stearate are added to the blend and mixed for an additional 3 minutes. The final blend is discharged from

03

the V blender and the granules are filled into a size 00 hard gelatin capsules using a MG2 encapsulation machine.

Granule Formulation

Ingredient	% w/w
API	12.5
Methanesulfonic acid	9.5
Crospovidone	20.0
Poloxamer 188	10.0
Microcrystalline cellulose	48
Total	100

Capsule Formulation

Ingredient	Amount per Capsule, mg
Granule Formulation	400 mg (Equivalent to 50 mg API)
Sodium starch glycolate	20 mg
Silicon dioxide	10 mg
Magnesium stearate	10 mg
Total Capsule fill weight	440 mg

Method 3: Wet Granulation

API and a surfactant are dissolved in a volatile organic solvent to form a solution. An acid is added to the solution to form a granulating fluid. A pharmaceutical carrier(s) and other inactive ingredients are then wet granulated using the granulating fluid. The resultant granules are dried and milled to give uniform size granules. Additional excipients may be added to the granules to produce a final blend. The final blend may be filled into a two-piece gelatin or HPMC capsule. The final blend may also be compressed into a tablet. The tablet or capsule may be further coated to modify its release profile, to improve its appearance/taste, and/or to protect the product from the storage environment.

Formulation 11

API and poloxamer 188 are dissolved in acetone, and sulfuric acid is added to form a granulating fluid. Crospovidone and microcrystalline cellulose are dry blended in a LB Bohle one-pot processor, and then wet granulated using the granulating fluid. The granulation is dried in the one-pot processor using vacuum and heat. The resultant granules are milled using

ah

a Comill to achieve the desirable particle size range. The milled granules are then mixed with croscarmellose sodium in a V blender for 5 minutes. Silicon dioxide and magnesium stearate are added to the blend and mixed for an additional 3 minutes. The final blend is discharged from the V blender and filled into a size 00 hard gelatin capsules using a MG2 encapsulation machine.

Granule Formulation

Ingredient	% w/w
API	12.5
Sulfuric acid	7.23
Crospovidone	20.0
Poloxamer 188	10.0
Microcrystalline cellulose	50.27
Total	100

Capsule Formulation

Ingredient	Amount per Capsule, mg
Granule Formulation	400 mg (Equivalent to 50 mg API)
Croscarmellose sodium	20 mg
Silicon dioxide	10 mg
Magnesium stearate	10 mg
Total Capsule fill weight	440 mg

Method 4: Spray-drying

API and a surfactant are dissolved in a volatile organic solvent. A solid carrier is added to the solution to form a suspension followed by the addition of an acid to form a final suspension for spray-drying. Additional excipients can be added to the spray-dried granules to produce a final blend. The final blend can be filled into a two-piece gelatin or HPMC capsule. The final blend can also be compressed into a tablet. The tablet or capsule can be further coated to modify its release profile, to improve its appearance/taste, and/or to protect the product from the storage environment.

Formulation 12

API and poloxamer 188 are dissolved in acetone to form a solution. Crospovidone and microcrystalline cellulose are added to the solution to form a suspension. Sulfuric acid is

AS

added to the suspension and the resultant mixture is subjected to a Niro spray dryer. The resultant spray-dried granules are mixed with Croscarmellose sodium in a V blender for 5 minutes. Magnesium stearate is added to the blend and mixed for an additional 3 minutes. The final blend is discharged from the V blender and filled into a size 00 hard gelatin capsule using a MG2 encapsulation machine.

Spray-dried Formulation

Ingredient	% w/w
API	12.5
Sulfuric acid	7.23
Crospovidone	30.0
Poloxamer 188	10.0
Microcrystalline cellulose	40.27
Total	100

Capsule Formulation

Ingredient	Amount per Capsule, mg
Granule Formulation	400 mg (Equivalent to 50 mg API)
Croscarmellose sodium	20 mg
Magnesium stearate	10 mg
Total Capsule fill weight	430 mg

Method 5: Co-Precipitation

In co-precipitation methods, API and a surfactant are dissolved in a suitable volatile organic solvent. An insoluble solid carrier and an acid are then added to the solution to induce the co-precipitation of an *in situ* API salt with the surfactant and carrier. The solvent may then be removed by evaporation or by other appropriate methods. The resultant co-precipitate may be collected and dried. The particles so obtained are milled, sieved, and filled into two-piece hard capsules. Alternatively, these formulations may be further processed through milling, sieving, mixing with other excipients, and compressing into a tablet dosage formulation.

Formulation 13

Ab

API and poloxamer 188 are dissolved in acetone. Crospovidone and silicone dioxide are added to the solution to form a suspension. Cysteine hydrochloride is added to the suspension and the resultant mixture is subjected to a vacuum evaporator to remove the solvent. The resultant solid particles are then milled and mixed with croscarmellose sodium in a V blender for 5 minutes. Magnesium stearate is added to the blend and mixed for an additional 3 minutes. The final blend is discharged from the V blender and filled into a HPMC capsule using a Torpac™ Profill capsule filling system.

Co-Precipitation Formulation

Ingredient	% w/w
API	12.5
Cysteine hydrochloride	13.0
Crospovidone	30.0
Poloxamer 188	10.0
Silicon dioxide	34.5
Total	100

Capsule Formulation

Ingredient	Amount per Capsule, mg
Granule Formulation	400 mg (Equivalent to 50 mg API)
Croscarmellose sodium	20 mg
Magnesium stearate	10 mg
Total Capsule fill weight	430 mg

Any of a number of appropriate apparatuses are available to assist in blending, extrusion, sizing, encapsulation, sealing, filling, pressing, and other processes in preparing pharmaceutical formulations. Various types of two-piece hard capsules include, but are not limited to, two-piece HGCs, HPMC capsules, and natural pullulan capsules. All such capsule shells may contain opacifiers such as talc and titanium dioxide, and colorants. Listed herein are numerous apparatuses that were used in the experimental processes, but are not intended to be limiting in any manner as many different makes, models, and manufacturers exist in the industrial setting. For example, blending equipment may include PK V-Blenders, cone tumble blenders, fluid bed granulators available from Glatt Air Techniques and Niro Pharma System, planetary mixers, and ribbon blenders. Hot melt extrusion equipment may include ZSE 18 HP; ZSE 27 HP; ZSE 40 HP; Micro 18; and Micro 27 co-rotating and counter-



rotating twin screw extruders available from American Leistritz Extruder Corporation; single screw 19/20 DN, and twin screw DSE 25 & DSE 35 co-rotating & counter rotating twin screw extruders from Brabender Measurement & Control Systems; and Caleva Extruders Models 20, 40, and 100 available from Caleva Process Solutions Ltd. Sizing equipment may include Comil Sizers available from Quadro; Hammermill sizers available from Fitzpatrick; Oscillator sizers from a number of vendors. Hard capsule filling machines for filling a molten mass such as the QUALICAPS F-40-LIQFILsuper40, QUALICAPS F-80-LIQFILsuper80, QUALICAPS F-120-LIQFILsuper120, QUALICAPS F-150-LIQFILsuper150, and the Capsugel CFS 1000 Capsule Filling and Sealing Machine. Hard capsule sealing machines such as the QUALICAPS S-40 HICAPSEAL and the QUALICAPS S-100 HICAPSEAL. Hard capsule filling machines for filling solid powders include the MG from MG2, the GKF from Bosch, and the Zanasi from IMA. Tablet press equipment available from Manesty, Fette, and Courtoy. Tablet coating equipment available from Niro Pharma Systems such as SIROCCO®; MULTI-PROCESSOR®; MP-MICRO®; STREA-1®; and MP-1 MULTI-PROCESSOR® and Glatt such as their fluid bed granular/dryer/coater.

Further Modifications of the Table Dosage Formulations

Tablet dosage forms may also be coated to improve appearance, elegance, and/or taste. In some cases, the tablet is coated with a sugar, cellulose polymer, and/or polymethacrylate polymer. Some examples of coating materials available commercially are under the trade names OPADRY®, SURELEASE®, AQUACOAT®, and EUDRAGIT®. The coating material may further contain a pharmaceutically acceptable coloring agent and/or a pharmaceutically acceptable opacifier, including but not limited to opacifiers such as titanium dioxide or talc. Alternatively, the tablet formulation may be coated with gelatin or encapsulated within a gelatin sheath. The gelatin sheath material may further contain a pharmaceutically acceptable coloring agent and/or a pharmaceutically acceptable opacifier.

Example 6: Salt Stability, Characterization and Morphic Studies

Twenty acids were further screened for their ability to form salts with the API under different conditions than those described in Example 3 above. Three salts of the API were further investigated to determine their stability, chemical and physiochemical properties and morphology: mesylate, esylate and maleate. The ratio of acid to base (API) in these salts was

2:1 for mesylate and esylate salts and 1:1 for the maleate salt. The salts for these studies were prepared as follows.

Mesylate: Two equivalents of methanesulfonic acid were slowly added to 3g of API in 20 mL of THF at room temperature. The resulting suspension was equilibrated for two hours before solids were collected by filtration. Solids were dried under vacuum at 50°C.

Esylate: Two equivalents of ethanesulfonic acid were slowly added to 3g of API in 20 mL of THF at room temperature. The resulting suspension was equilibrated for two hours before solids were collected by filtration. Solids were dried under vacuum at 50°C.

Maleate acid: One equivalents of maleic acid were slowly added to 3g of API in 20 mL of THF at room temperature. The resulting suspension was equilibrated for two hours before solids were collected by filtration. Solids were dried under vacuum at 50°C.

Instruments and Methodologies used in these studies were as follows.

Determination of solubility

Excess solids were equilibrated in each solvent for over 24 hours at 25°C $\pm$ 0.1. Concentration in aqueous supernatant was measured by UV and HPLC and concentrations in organic solvents by gravimetry.

Dissolution

The intrinsic dissolution rate measurements were carried out in 0.5cm² VanKel die assemblies and a pellet pressure of 1 ton. The dissolution was measured using a Cary 50 spectrophotometer with a stirring rate of 200 rpm. The solution medium was held at 37°C and measurements were made at 276 nm.

Hygroscopicity

Sorption/desorption isotherms were measured using VTI vapor sorption device (DVS-1). Measurements were carried out at 25°C.

Polymorphism behavior

A suspension of 6mg of drug substance in 300 μ l of solvent is prepared. Samples are agitated for ≥ 24 hour at $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. The solids are collected and investigated for changes.

HPLC method

Column: Symmetry C18 (Waters), 3.5 μm , 3 x 150 mm
 Mobile phase: A = 0.1% TFA in water; B = acetonitrile
 Gradient: 20 to 100% B in 10 minutes
 Flow rate: 0.6 ml/min
 Column temperature: 40 $^{\circ}\text{C}$
 Amount injected: about 1 μg API
 Detection: UV 254 nm

Stability of the three salts with respect to color and degradation products were assessed under various conditions. Results are shown in Table 7, below. Chemical and physiochemical characteristics for the three salts were measured and are shown in Table 8. Results of morphology studies are shown in Table 9, below.

Table 7: Degradation Products (DP) (or Assay) and Appearance (Color, CL) of API Salts

Conditions Test Conditions	API Salt Form							
	Free Base		Mesylate		Esylate		Maleate	
	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL
Unstressed	0.6		0.5		0.5		0.3	
0.1% solutions or suspensions, 1 week 80$^{\circ}\text{C}$ (# or 50$^{\circ}\text{C}$, or lower for unstable substances)								
pH 1	1.4	A	x		x		x	
pH 3	0.9	A↓	x		x		x	
pH 5	0.6	A↓	x		x		x	
pH 7	0.9	A↓	x		x		x	
pH 9	27.0	A↓	x		x		x	
pH 11	>99	A↓	x		x		x	
Water	0.6	A↓	0.5	A↓	0.4	A↓	0.3	A↓
Methanol	0.6	A	2.7	A	2.5	A	0.4	A
Solid state, 1 week 80 $^{\circ}\text{C}$, tight container								
Bulk (HPLC)	0.6	A	0.5	A	0.5	A	0.7	A
1-2 weeks 50$^{\circ}\text{C}$, tight container								
1% in mixture 1	0.7	A	0.5	A	0.5	A	0.4	A

100

Conditions Test Conditions	API Salt Form							
	Free Base		Mesylate		Esylate		Maleate	
1% in mixture 2	0.6	A	0.6	A	0.6	A	0.4	A
Solid state, 1 week 80 °C/75% r.h								
Bulk (HPLC)	0.6	A	0.8	A	0.6	A	0.4	A
1-2 weeks 50°C/75% r.h.								
1% in mixture 1	0.8	A	2	A	1.8	A	1.1	A
1% in mixture 2	0.5	A	1.2	A	0.8	A	0.5	A
Xenon light (approx. 1200 kLuxh)								
Bulk (HPLC)	0.6	A	0.6	A	0.7	A	0.3	A
Bulk corrosivity								
2 day 80 r.h. with steel coupon	x		x		x		x	

↓	Suspension	*	Clear solution after stress test
-	no change	A	No change of color
B	Slight discoloration	C	Medium discoloration
D	Strong discoloration	x	test not performed

DPs are analyzed by HPLC (method see Appendix 2). They are calculated as area-% products or against external standard 1%).

DSC: Purity: 100% - (sum of byproducts and degradation products)

Compositions of the excipient mixtures (mass-%)

Mixture 1:	Lactose 200 mesh / maize starch modified 1500 LM / Aerosil 200 / Magnesium stearate 78.5:20:0.5:1 (m/m/m/m)
Mixture 2:	Mannitol / Avicel PH 102 / Cutina HR (57:38:5) (m/m/m)

101

Table 8: Chemical and Physicochemical Properties of API Salts

Parameter	Salt Form							
	free base		Mesylate		Esylate		Maleate	
Elemental analysis	calc.	found	calc.	found	calc.	found	calc.	found
% C	55.6	53.86	43.95	42.82	45.54	44.0	53.00	52.84
% H	3.11	3.33	3.4	3.08	3.82	3.63	13.25	2.92
% N	16.21	15.82	11.83	11.43	11.38	10.78	13.25	13.22
% O	3.09		15.76		15.16		16.17	
% F	21.99	20.68	16.04	14.85	15.43	13.85	17.97	16.89
% S			9.02	9.18	8.68	8.77		
Stoichiometry								
NMR (acid:base)	NA		2:1		2:1		1:1	
DSC-Purity								
Heating rate 2°C/min (%)	Not applicable		Not applicable		Not applicable		Not applicable	
HPLC-Purity (e.g. area-%)	0.6		0.5		0.5		0.3	
Melting point (DTA)	162.1°C		177.7°C		238.2°C		175.5°C	
Melting enthalpy (J/g)	Not applicable		Decomposes		Decomposes		Decomposes	
pH of 1% solution or suspension								
In water	5.5		2.0		2.2		2.7	
Solubility (approx. at 25°C, mg/ml) (HPLC)								
0.1N HCl	0.20		5.7		3.7		2.3	
Measured pH			1.3		1.4		1.4	
pH 3	0.00006		0.0005		0.0023		0.00015	
Measured pH			3.6				3.4	
pH 4.5	0.00009		0.0001		0.0037		0.00003	
Water	0.024		0.07		0.06		0.01	
Solid	No change		No change		No change		No change	
Methanol	11.4		>50		>50		>50	
Acetonitrile	5.2		4.0		2.1		4.7	
Thermogravimetry (weight loss in%)								
Heating rate 20K/min (%)	3.3		1.3		2.1		0.11	
Intrinsic dissolution rate (mg min ⁻¹ cm ⁻²)								
HCl 0.1N	0		0.056		0.06		0.03	
Water	0		0.0024		0.0036		0.0076	

Table 9: Morphic Properties of API Salts

Parameter	API Salt form			
	free base	Mesylate	Esylate	Maleate
Thermal properties				
As is				
- DSC	162.1°C	177.7°C	250°C	175.7°C
- XRPD (crystallinity)	Crystalline	Crystalline	Crystalline	Crystalline

102

Parameter	API Salt form			
	free base	Mesylate	Esylate	Maleate
After heating and cooling-				
- DSC	Not measured	Decomposes	Decomposes	Decomposes
- XRPD	Not measured	Not measured	Not measured	Not measured
Hygroscopicity				
As is				
- Loss on drying by TG (%)	3.3	1.3	2.1	0.11
After 1 day at 95% r.h.	0.1	13.0	14.9	1.1
- Loss on drying by TG (%)	Not measured	Not measured	Not measured	Not measured
- DSC/XRPD	No change	No change	No change	No change
After 1 day at 80% r.h.	0	4.0	5.3	0.8
- DSC/XRPD, TG (%)	Not measured	Not measured	Not measured	Not measured
Crystal modification after 24 hours equilibration				
	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG
Water	Change	Change	No change	No change
Ethanol	No change	No change	No change	No change
2-propanol	No change	No change	No change	No change
Ethyl acetate	No change	No change	No change	Change
Acetone	No change	No change	No change	Change
PEG400	No change	No change	No change	Change
Acetonitrile	Change	No change	No change	Change
Methanol	No change	No change	No change	Change
Particle size				
Microscopy (μm)	10-20 μm	<10 μm	<10 μm	<10 μm
Morphology	needles	needles	needles	needles
Effect of grinding	No change	No change	No change	No change

Salt Formation. The API has low solubility in most organic solvents. Acetone and tetrahydrofuran provided the best results for salt crystallization. Salt formation with ethanesulfonic acid and methanesulfonic acid produces rapid precipitation causing the solution to thicken, and making workup a challenge. Salt formation with maleic acid provided better control of the crystallization process.

Aqueous Solubility. The API free base is nearly insoluble in water. Salt formation significantly improves aqueous solubility at all pH levels for the mesylate and esylate. Aqueous solubility for the maleate appears to be higher at low pH and lower in neutral conditions (> pH 3). Intrinsic dissolution data show that the dissolution rate at pH 1 is in the

103

order of esylate = mesylate > maleate >> free base. In water, the order changes to maleate > esylate = mesylate >> free base.

Stability. The optimum pH for aqueous stability of API is 5. At lower pH, there is a small increase in degradation products and at higher pH (9 and 11) API decomposes. In methanol, the free base and maleate salt are stable while the esylate and mesylate show 2.7% impurities. 0001

Salt Properties and Morphology. Unlike the well formed crystals of the free base, crystals of all three salts tended to be less well formed (See FIG. 1A-D). Thermogravimetric data of the free base and maleate (FIGS. 2A and 5A) shows that the former is a hydrate and the latter is free of residual solvents (LOD 0.1%). The differential thermal analysis (DTA) pattern of the maleate is flat up to its melt, the melt endotherm shows a strong homogeneous transition (FIG. 5B). In contrast, the mesylate and esylate salts have relatively high loss on drying (FIGS. 3A and 4A) suggesting that the samples have residual solvents or volatile impurities. In addition, their DTA patterns show multiple weak transitions indicating phase changes with heating. The moisture sorption profiles show the free base to be non-hygroscopic, the maleate to be slightly hygroscopic, and both the mesylate and esylate to be hygroscopic. An overlay of the sorption profile is shown in FIG. 6.

Example 7: Bioavailability Study of API and Salts of API in Dogs

Bioavailability of the free base, maleate and mesylate salts of the API was studied in beagle dogs. For comparison, a microemulsion of the free base was also studied. The study was performed with 4 dogs, weighing 9-15 kg each. A crossover design with a washout period of at least 1 week was used. The dogs were given a single oral dose of 100 mg of test compound, administered under fasting conditions. Blood samples for determination of the plasma concentrations of API were collected for up to 48 hours after dosing. The plasma samples were analyzed for API concentration by HPLC-mass spectrometry. Data from a previous study in dogs was used to determine the bioavailability of the free base, maleate, and mesylate salts relative to the microemulsion of the free base.

Results of the study are shown in FIG. 7. As may be seen in FIG. 7, API as the free base exhibited low and slow oral adsorption. The mesylate and maleate salts had much

108

improved oral adsorption with higher C_{max} than the free base. Table 10 contains a summary of pharmacokinetic parameters measured during the study.

Table 10: Pharmacokinetic Parameters of API After Single 100 mg Oral Dose in Dogs

Formulation	T_{lag} h	T_{max} h	C_{max} ng/mL	$AUC_{0-\infty}$ ng.h/mL	$T_{1/2}$ h	Absolute F^b	Relative F^c
Free Base	1.0 (0.5-2.0)	16.0 (2.0-24.0)	62.9 ± 74.4	5310 ± 4514	nd	2.32 ± 1.97	11.4 ± 9.7
Maleate	0.12 (0-0.25)	4.0 (2.0-24.0)	1218 ± 320	29646 ± 5916	18.8 ± 7.7	12.9 ± 2.6	63.9 ± 12.7
Mesylate	0.13 (0-0.5)	5.0 (2.0-24.0)	1573 ± 530	54364 ± 14184 (n=3)	21.4 ± 13.0 (n=3)	23.7 ± 6.2	117 ± 31
Micro Emulsion (normalized to 10 mg/kg)		6	3070	46416	10.8	20.3	

a Median (range) for T_{lag} and T_{max} and mean and sd for other parameters

b Relative to an iv dose of 1.25 mg/kg

c relative to the micro emulsion

105

What Is Claimed Is:

1. A salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine selected from the group consisting of acetate, tosylate, succinate, lactate, malate, sulfate, maleate, citrate, hydrochloride, phosphate, ethanesulfonate, and methanesulfonate.
2. The salt of claim 1 selected from {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine methanesulfonate, {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine ethanesulfonate, or {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine maleate.
3. A composition comprising a pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine and a surfactant.
4. The composition of claim 3 wherein the cognate acid of the acid salt has a pKa of about 4.7 or less than 4.7.
5. The composition of claim 3 wherein the cognate acid of the acid salt has a pKa of from about 4 to about -6.
6. The composition of claim 3 wherein the cognate acid of the acid salt is a carboxylic acid, carbonic acid, acid salt of an amino acid, ascorbic acid, isoascorbic acid, amino acid, polyamino acid, alkanesulfonic acid, inorganic acid, polymeric acid, or a mixture of any two or more thereof.
7. The composition of claim 3 wherein the cognate acid of the acid salt is malic acid, citric acid, tartaric acid, oxalic acid, succinic acid, adipic acid, fumaric acid, acetic acid, formic acid, lactic acid, maleic acid, phthalic acids, creatinine hydrochloride, pyridoxine hydrochloride, thiamine hydrochloride, cysteine hydrochloride, glycine hydrochloride, cystine dihydrochloride, peptides, toluene sulfonic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, phosphoric acid, phosphonic acid, orthophosphoric acid, hydrochloric acid, sulfonic acid, sulfuric acid, nitric acid, sodium metabisulfite, potassium phosphate monobasic,

108

polyphosphoric acid, polyvinylsulfuric acid, polyvinylsulfonic acid, or a mixture of any two or more thereof.

8. The composition of claim 3 wherein the cognate acid of the acid salt is selected from the group consisting of acetic acid, toluene sulfonic acid, succinic acid, lactic acid, malic acid, sulfuric acid, maleic acid, citric acid, hydrochloric acid, ethanesulfonic acid, and methanesulfonic acid.

9. The composition of claim 3 wherein the amount of pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine is from about 0.0025 wt% to about 80 wt% based upon the total weight of the composition.

10. The composition of claim 3 wherein the surfactant has an HLB value of about 8 or higher than 8.

11. The composition of claim 3 wherein the surfactant is selected from polyoxyethylene castor oil compounds, polyoxyethylene mono- and di-fatty acid esters, mixtures of polyoxyethylene mono- and di-esters of C₈-C₂₂ fatty acids and glyceryl mono-, di-, and tri-esters of C₈-C₂₂ fatty acids, α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, polyoxyethylene - polyoxypropylene copolymers, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene alkyl ethers, sodium dioctyl sulfosuccinate, sodium lauryl sulfate, sorbitan fatty acid esters, sugar fatty acid esters, or a mixture of any two or more thereof.

12. The composition of claim 3 wherein the surfactant is polyoxyl 35 castor oil, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, polyoxyl 60 hydrogenated castor oil, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80, polyoxyl 40 stearate, polyoxyl 150 stearate, polyoxyl 150 distearate, d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, poloxamer 124, poloxamer 188, poloxamer 407, sorbitan monolauryl ester, sorbitan monopalmityl ester, sorbitan monostearyl ester, or a mixture of any two or more thereof.

13. The composition of claim 3 wherein the surfactant is d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate, poloxamer 188, or a mixture of any two or more thereof.

14. The composition of claim 3 wherein the amount of surfactant is from about 0.01 wt% to about 60 wt% based upon the total weight of the composition

10x

15. The composition of any one of claims 3-14 having a solubility of at least about 0.058 mg/mL in distilled water.
16. The composition of any one of claims 3-14 having a solubility of at least about 0.058 mg/mL in simulated gastric fluid.
17. The composition of any one of claims 3-14 wherein at least 90 wt% of a sample of the composition containing the equivalent of about 100 mg of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine dissolves in 900 mL of simulated gastric fluid at 37 ± 0.5 °C in about 90 minutes or less than 90 minutes.
18. The composition of any one of claims 3-14 wherein the composition is solid.
19. The composition of any one of claims 3-14 further comprising a carrier.
20. The composition of any of claims 3-14 further comprising an antioxidant, a coloring agent, a cyclodextrin, a flavoring agent, a preservative, a sweetener, or a mixture of any two or more thereof.
21. The composition of any of claims 3-14 wherein the composition is contained within a capsule or tablet.
22. The composition of claim 21 wherein the total mass of the pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine ranges from about 0.01 mg to about 400 mg.
23. A method comprising combining a pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine and a surfactant to provide the composition of claim 3.
24. The method of claim 23 further comprising combining a carrier with the acid salt and the surfactant.

108

25. The method of claim 23 further comprising combining an antioxidant, a coloring agent, a cyclodextrin, a flavoring agent, a preservative, a sweetener, or a mixture of any two or more thereof with the acid salt and the surfactant.
26. A method comprising combining a compound, a pharmaceutically acceptable acid, and a surfactant to provide the composition of claim 3, wherein the compound is {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzoimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine.
27. The method of claim 26 wherein the compound, acid, and surfactant are combined by mixing the compound and acid together to provide a salt of the compound, and subsequently mixing the salt of the compound with the surfactant to provide the composition of claim 3.
28. The method of claim 27 wherein the compound and the acid are mixed by dissolving the compound and the acid in an organic solvent to form the salt of the compound.
29. The method of claim 28 further comprising isolating the salt from the organic solvent.
30. The method of claim 29 wherein the salt is isolated by precipitation from the organic solvent.
31. The method of claim 28 wherein the organic solvent is a ketone, alcohol, ether, ester or a mixture of any two or more thereof.
32. The method of claim 28 wherein the organic solvent is acetone, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, isopropanol, or mixtures of any two or more thereof.
33. The method of claim 26 wherein the pharmaceutically acceptable acid is a carboxylic acid, carbonic acid, acid salt of an amino acid, ascorbic acid, isoascorbic acid, amino acid, polyamino acid, alkanesulfonic acid, inorganic acid, polymeric acid, or a mixture of any two or more thereof.
34. The method of any one of claims 26-33 further comprising combining a carrier with the acid salt and the surfactant.

35. The method of any of claims 26-33 further comprising combining an antioxidant, a coloring agent, a cyclodextrin, a flavoring agent, a preservative, a sweetener, or a mixture of any two or more thereof with the acid salt and the surfactant.
36. The method of any of claims 23-33 further comprising forming at least one capsule or tablet with the formulation.
37. The method of any of claims 23-33 wherein the amount of pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine is from about 0.0025 wt% to about 80 wt% based upon the total weight of the composition.
38. The method of any of claims 23-33 wherein the amount of surfactant is from about 0.01 wt% to about 60 wt% based upon the total weight of the composition.
39. The method of any of claims 23-33 wherein the total mass of the pharmaceutically acceptable acid salt of {1-methyl-5-[2-(5-trifluoromethyl-1H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy]-1H-benzimidazol-2-yl}-(4-trifluoromethyl-phenyl)amine ranges from about 0.01 mg to about 400 mg.
40. A method of treating cancer and/or inhibiting angiogenesis comprising administering the salt of claims 1 or 2 or the composition of any one of claims 3-22 to a subject in need thereof.
41. The method of claim 40 wherein the cancer to be treated is one or more selected from the group consisting of bladder, breast, brain, head and neck, liver, biliary tract, carcinomas, acute and chronic lymphoid leukemias, acute and chronic myelogenous leukemias, chronic myelomonocytic leukemias colorectal, gastric, gastrointestinal stromal, glioma, lymphomas, melanomas, multiple myeloma, myeloproliferative diseases, neuroendocrine, lung, pancreatic, prostate, renal cell, sarcomas, and thyroid cancers.
42. The method of claims 40 and 41 wherein the salt of claims 1 or 2 or the composition of any one of claims 3-22 to subject in need is to be administered as a single loading dose and then to be followed by once, twice, three-times, or four-times daily administration with the ratio of loading dose to daily dose of 3 to 20.

110

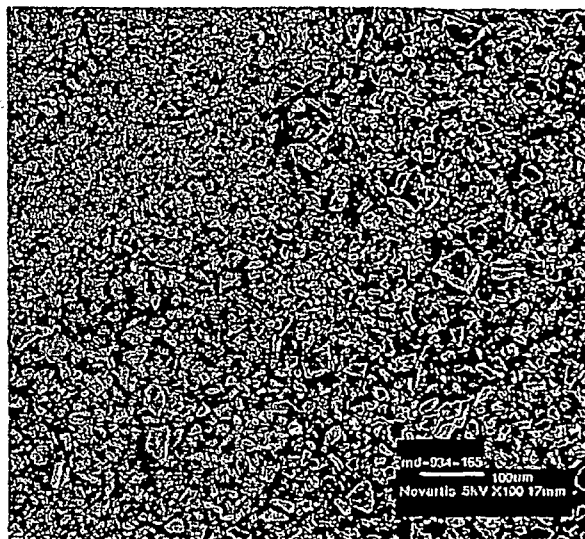
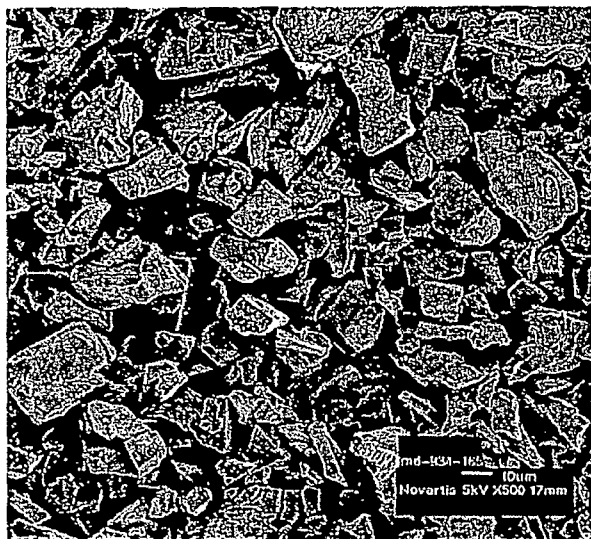


FIG. 1A. API Free Base

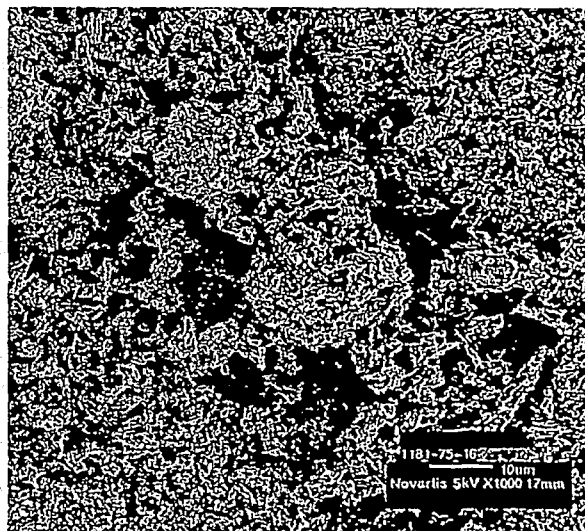
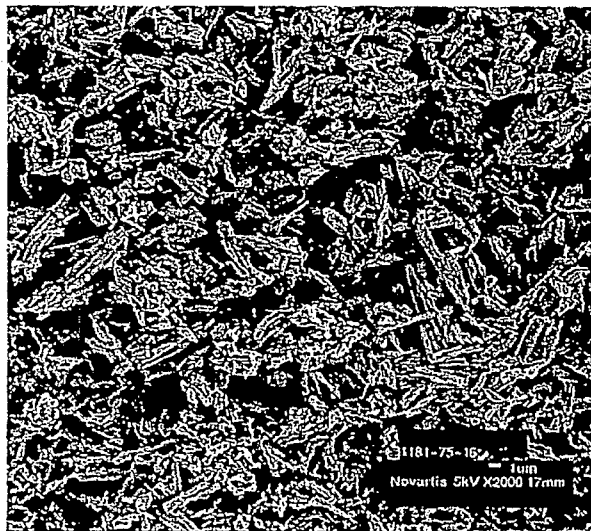


FIG. 1B. API Mesylate Salt

111

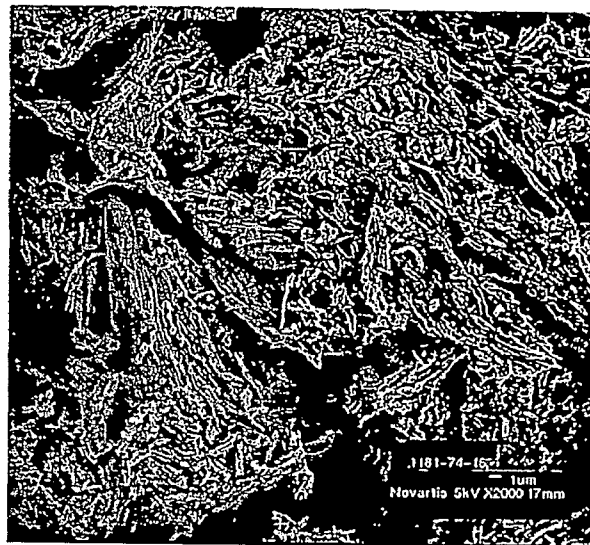
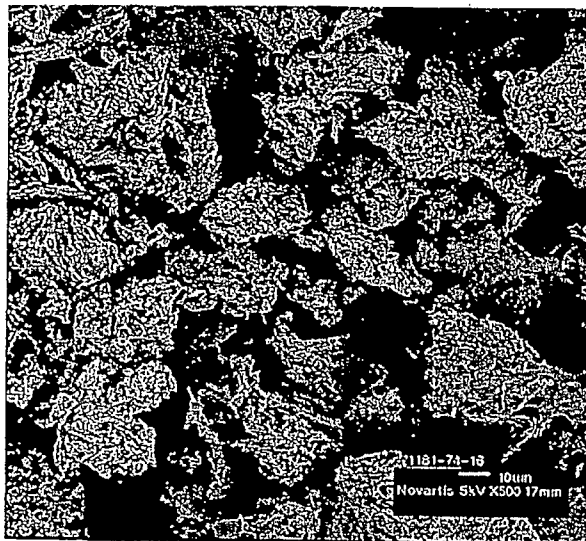


FIG. 1C. API Esylate Salt

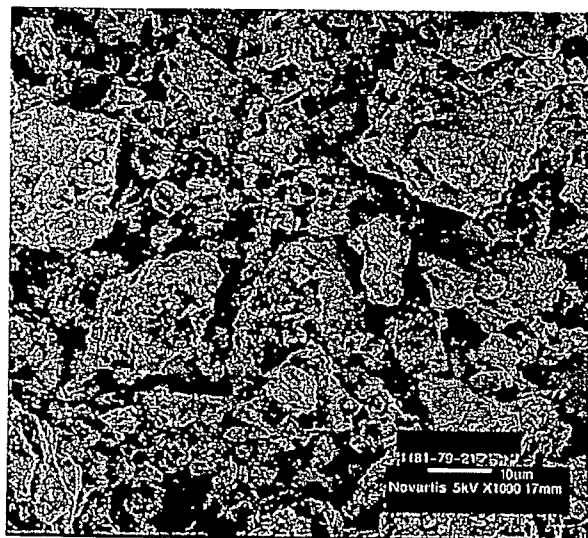


FIG. 1D. API Maleate Salt

MZ

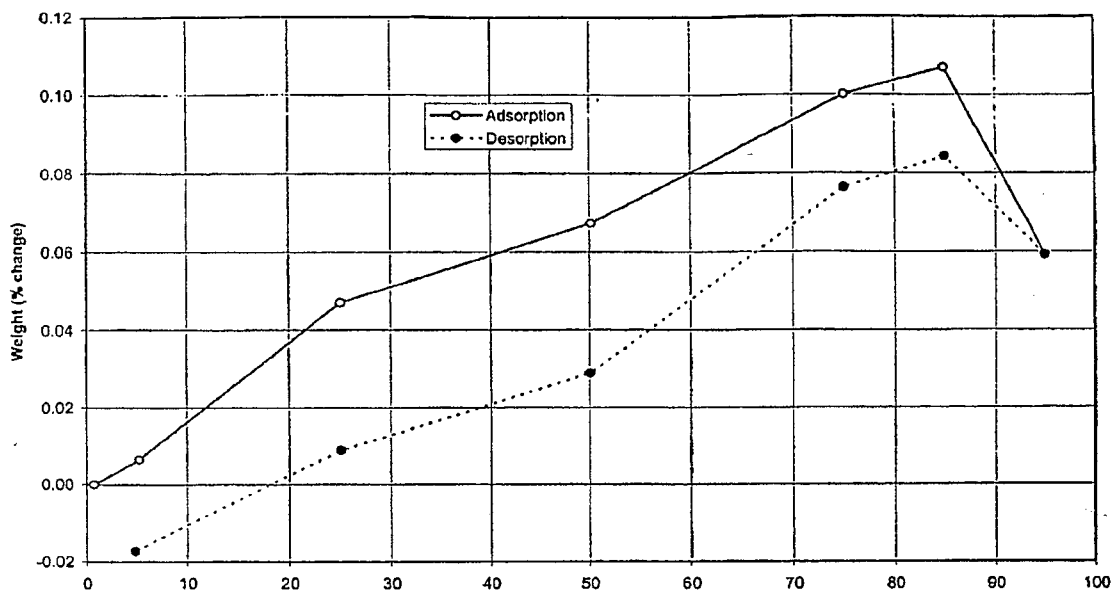


FIG. 2A

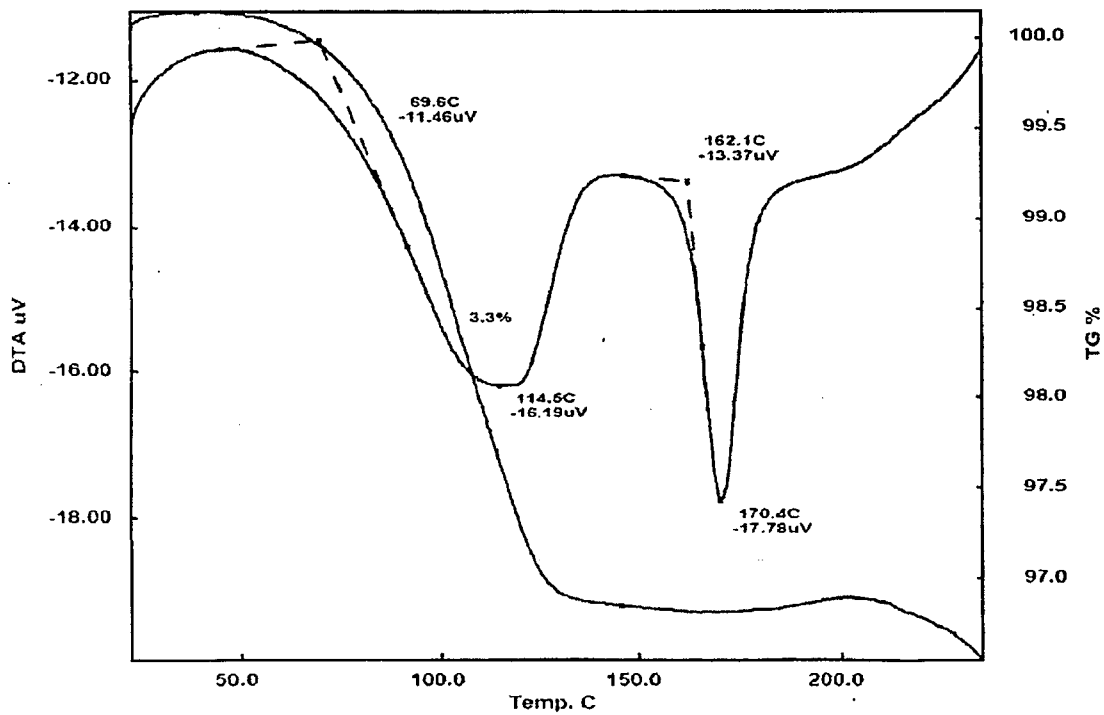


FIG. 2B

113

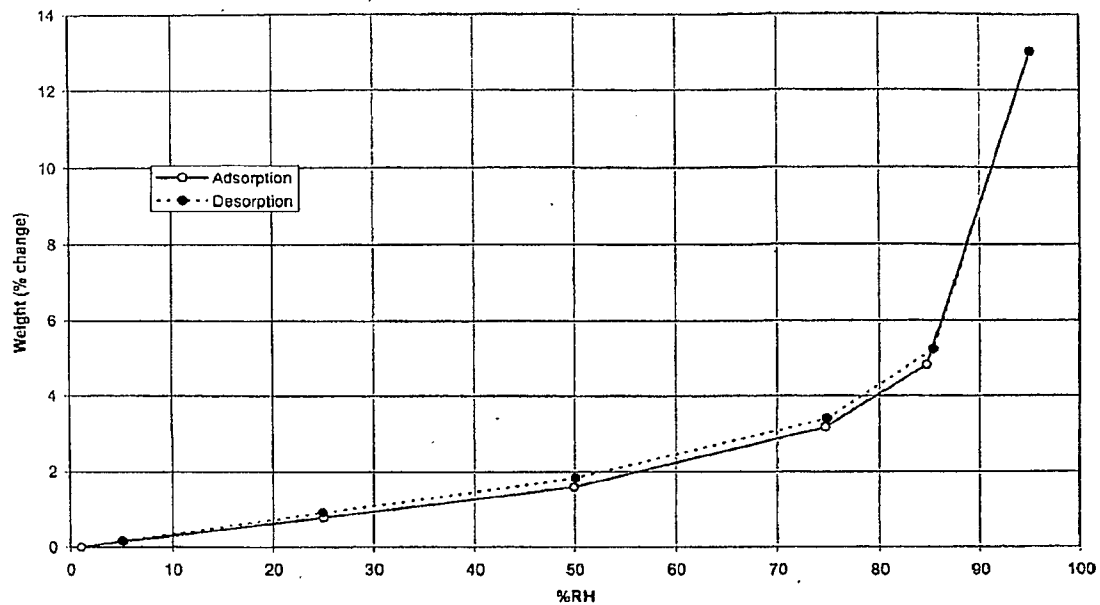


FIG. 3A

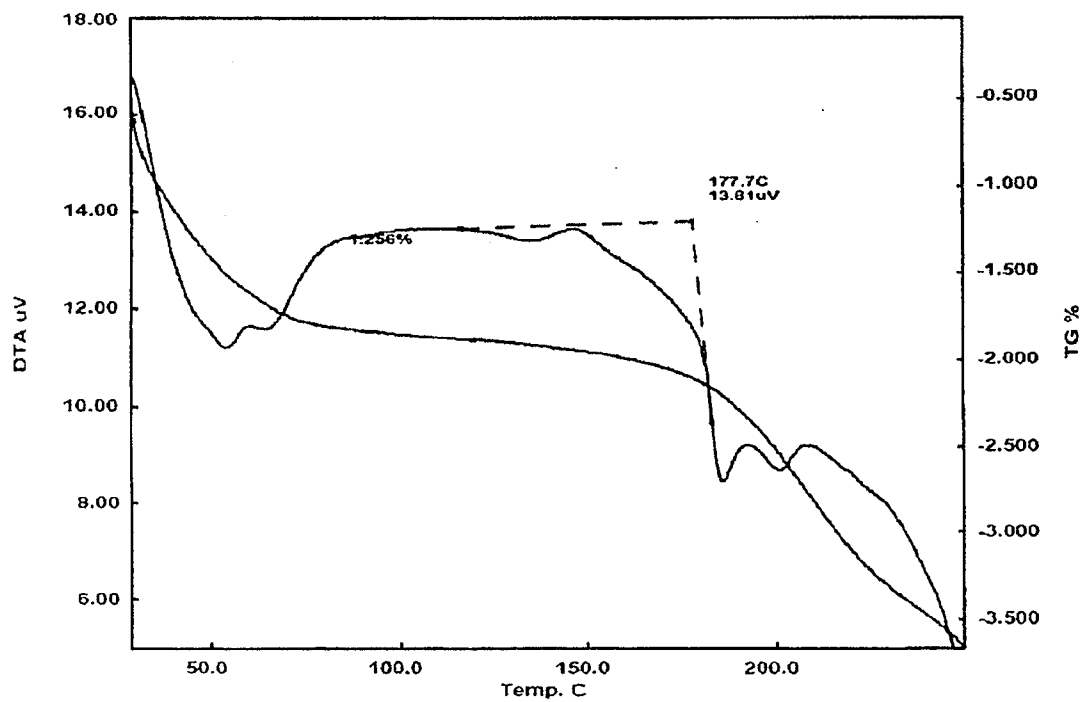


FIG 3B

114

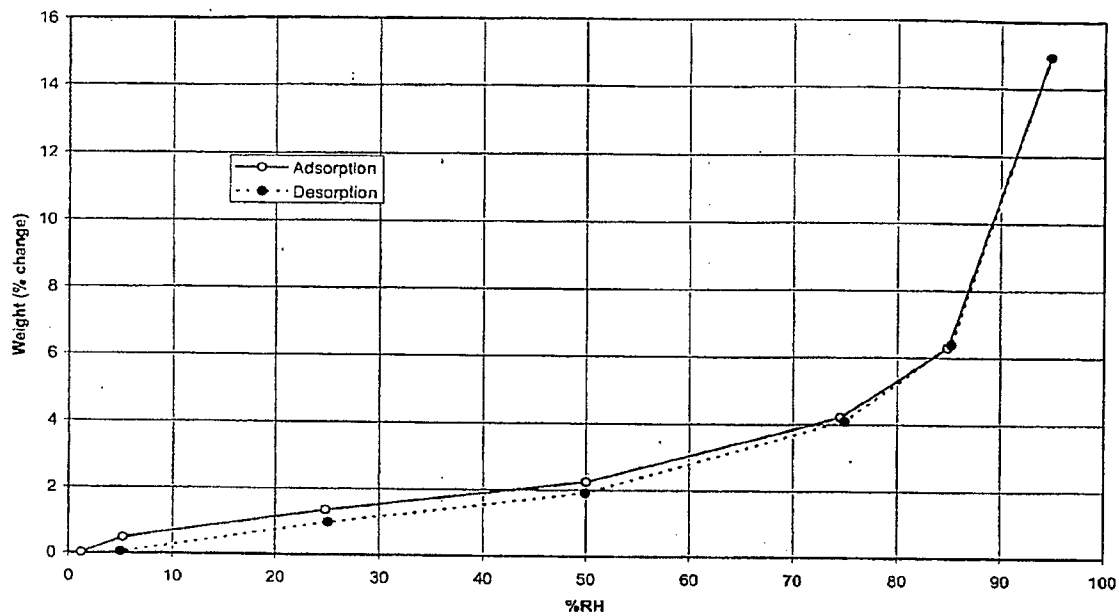


FIG. 4A

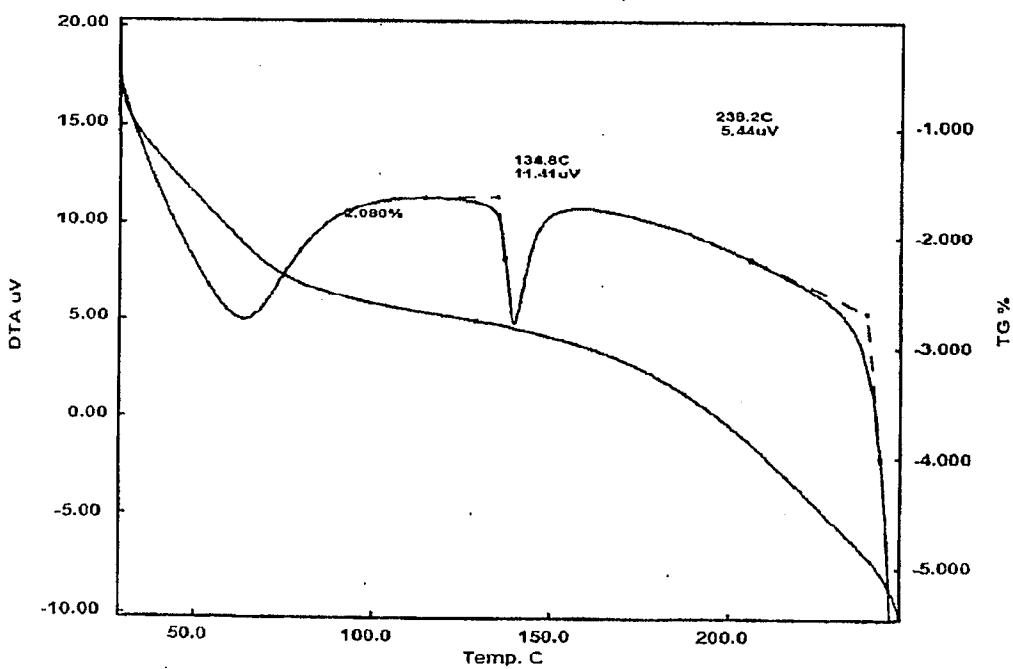


FIG. 4B

115

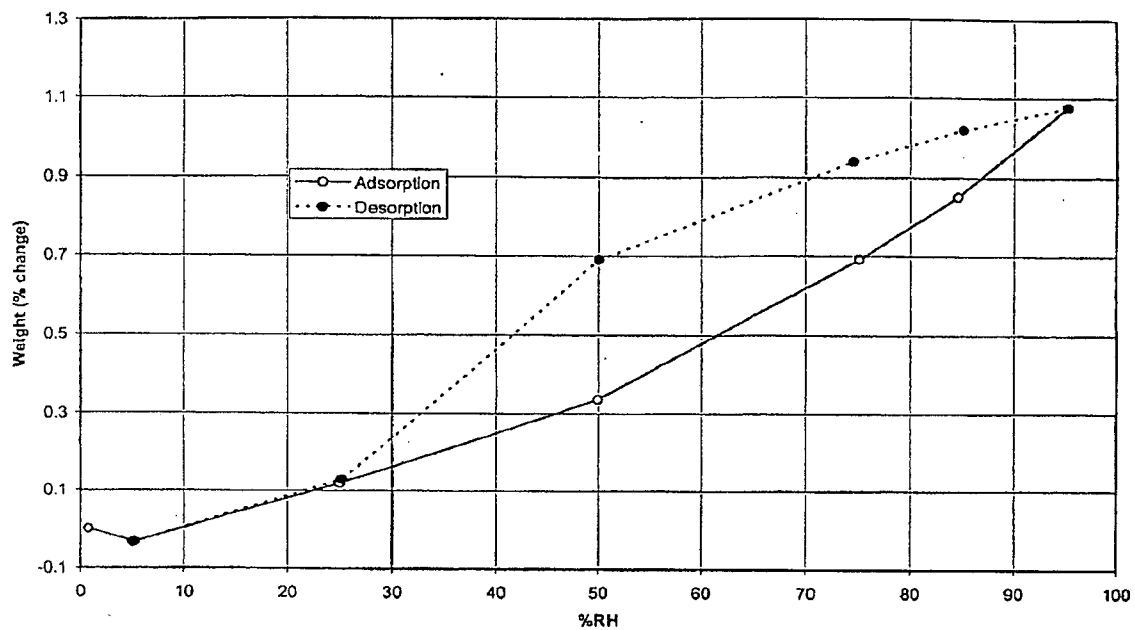


FIG. 5A

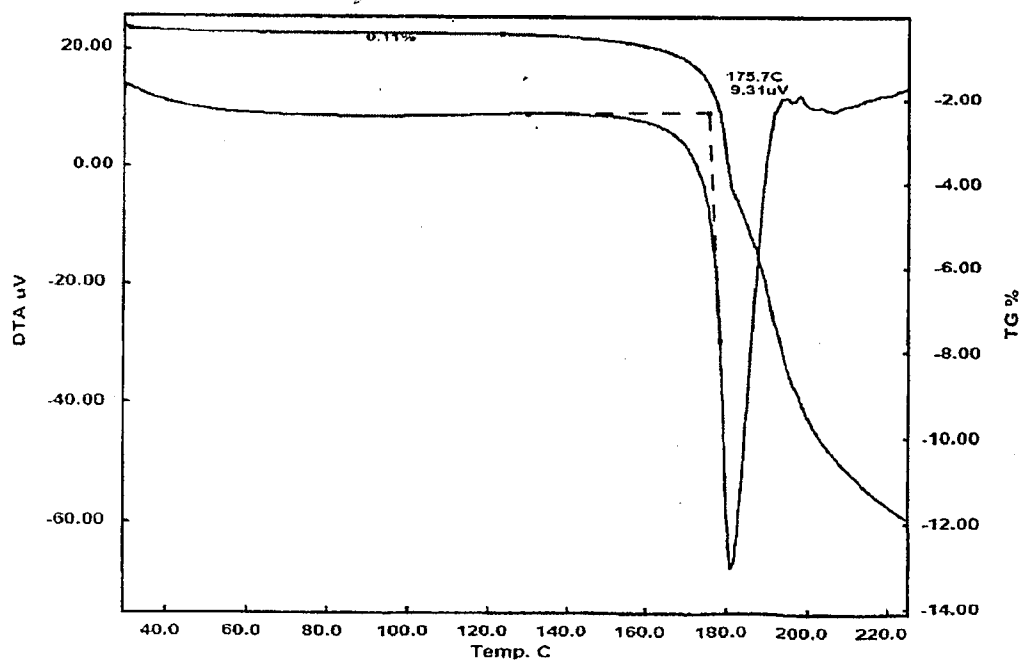


FIG. 5B

116

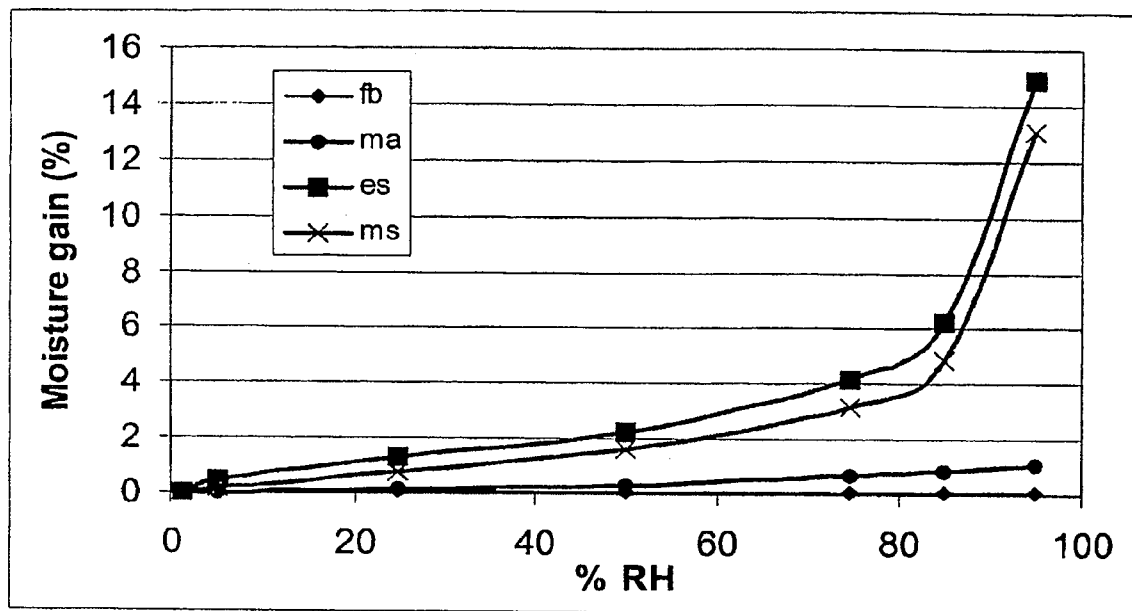
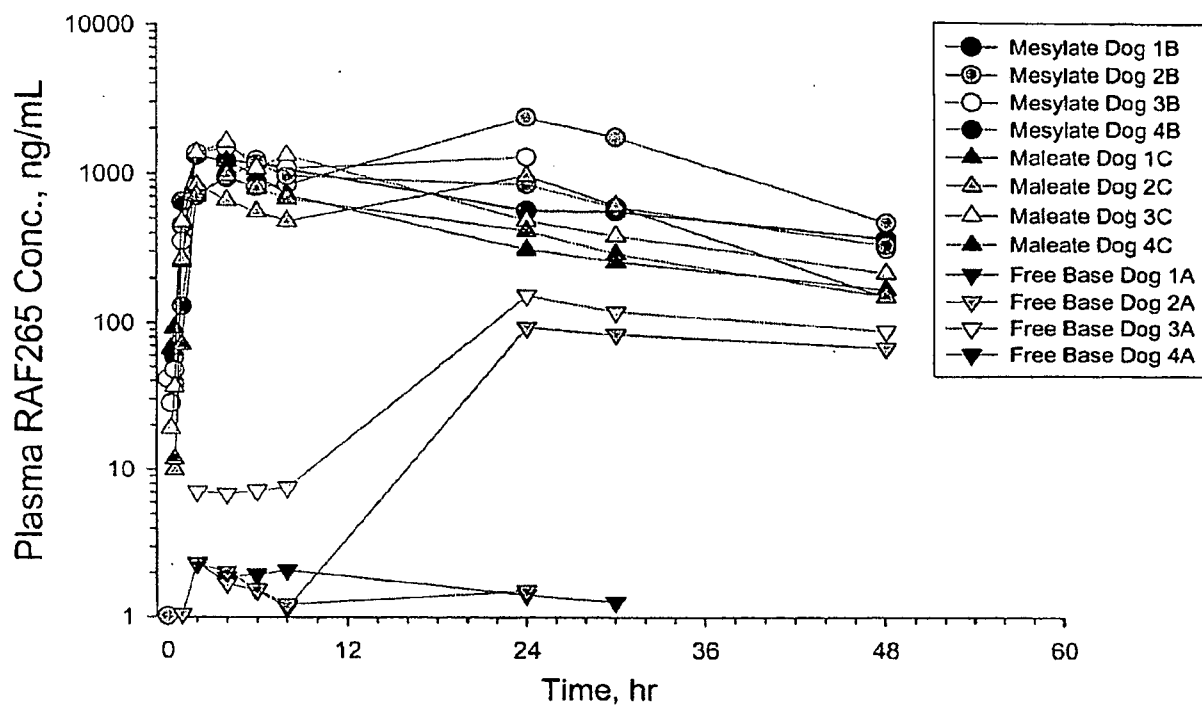


FIG. 6



1/8

SALES DE BENCIMIDAZOLIL-PIRIDIL-ÉTERES Y

FORMULACIONES DE LAS MISMAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 Esta invención pertenece en términos generales a sales de compuestos de bencimidazolil-piridil-éter y a las formulaciones de estas sales. De una manera más específica, la divulgación de la presente pertenece a sales y formulaciones de dosificación que comprenden sales de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-
10 amina, y mezclas de las mismas, y a métodos para la preparación y utilización de estas formulaciones.

ANTECEDENTES

15 El involucramiento de las cinasas en el desarrollo de cáncer es bien conocido. Por ejemplo, las cinasas que se sabe que están asociadas con tumorigénesis incluyen las cinasas de serina/treonina Raf y las cinasas de tirosina receptoras (RTKs). Ambos tipos de cinasas son parte de una senda de transducción de señales que
20 finalmente fosforila los factores de transcripción. Dentro de la senda, las cinasas Raf son parte del módulo de señalización de Ras/Cinasa de Proteína Activada por Mitógeno (MAPK) que tiene influencia sobre, y regula, muchas funciones celulares, tales como proliferación, diferenciación, sobrevivencia, transformación
25 oncogénica y apoptosis.

119

Se ha descrito que varios inhibidores de cinasa Raf exhiben eficacia en la inhibición de la proliferación celular tumoral en ensayos *in vitro* y/o *in vivo* (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,391,636, 6,358,932, 6,037,136, 5,717,100, 6,458,813, 6,204,467, y 6,268,391). Otras patentes y solicitudes de patente sugieren el uso de los inhibidores de la cinasa Raf para el tratamiento de leucemia (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,268,391, y 6,204,467, y las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicadas Números 20020137774; 20020082192; 20010016194; y 20010006975), o para el tratamiento de cáncer de mama (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 6,358,932; 5,717,100; 6,458,813; 6,268,391; y 6,204,467, y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Publicada Número 20010014679). En los primeros estudios clínicos, los inhibidores de cinasa Raf-1 que también inhiben B-Raf se han mostrado prometedores como agentes terapéuticos en la terapia de cáncer (Crump, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2243-2248 (2002); Sebastien y colaboradores, *Current Pharmaceutical Design* 8: 2249-2253 (2002)).

Las cinasas de tirosina receptoras (RTKs), tales como los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), son polipéptidos transmembrana que regulan el crecimiento celular en desarrollo y la diferenciación, remodelación, y regeneración de tejidos adultos. Mustonen, T. y colaboradores, *J. Cell Biology* 129:

120

895-898 (1995); van der Geer, P. y colaboradores, *Ann Rev. Cell Biol.* 10: 251-337 (1994). El factor de crecimiento endotelial vascular y los miembros de la subfamilia del factor de crecimiento endotelial vascular son capaces de inducir la permeabilidad vascular y la migración y proliferación de las células endoteliales, así como de inducir angiogénesis y vasculogénesis. Ferrara, N. y colaboradores, *Endocrinol. Rev.* 18: 4-25 (1997); Connolly, D. y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024 (1989); Connolly, D. y colaboradores, *J. Clin. Invest.* 84: 1470-1478 (1989); Leung, D. y colaboradores, *Science* 246:1306-1309 (1989); Plouet, J. y colaboradores, *EMBO J* 8: 3801-3806 (1989).

La angiogénesis es el proceso en donde se forman nuevos vasos sanguíneos en un tejido, y es crítico para el crecimiento de las células de cáncer. En el cáncer, una vez que un nido de células de cáncer alcanza cierto tamaño, de aproximadamente 1 a 2 milímetros de diámetro, las células de cáncer deben desarrollar un suministro de sangre para que el tumor crezca más grande debido a que la difusión no es suficiente para suministrar suficiente oxígeno y nutrientes a las células de cáncer. Por consiguiente, se espera que la inhibición de la angiogénesis mediante la inhibición de las cinasas involucradas en la angiogénesis detenga el crecimiento de las células de cáncer.

Una clase de compuestos que inhiben la angiogénesis, inhiben el crecimiento de tumores, tratan el cáncer, modulan el paro del ciclo celular, y/o inhiben las cinasas, tales como Ras, Raf, B-Raf mutante,

201

VEGFR2 (KDR, Fik-1), FGFR2/3, c-Kit, PDGFR β , CSF-1R, es la clase de compuestos conocidos como bencimidazolil-piridil-éteres. Los métodos para la síntesis y el uso de diferentes compuestos de bencimidazolil-piridil-éter se han dado a conocer en las

5 Publicaciones Internacionales Números WO 2003/082272 y WO 2005/032458, en las Solicitudes Provisionales de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números 60/712,539 presentada el 30 de Agosto de 2005; 60/731,591 presentada el 27 de Octubre de 2005; 60/774,684 presentada el 17 de Febrero de 2006; 60/713,108

10 presentada el 30 de Agosto de 2005, y 60/832,715, presentada el 21 de Julio de 2006, y en la Solicitud de Utilidad de los Estados Unidos de Norteamérica titulada como "Substituted Benzimidazoles And Methods of Their Use", presentada el 30 de Agosto de 2006 (Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con

15 Número de Serie 11/513,959), y la Solicitud de Utilidad de los Estados Unidos de Norteamérica titulada como "Substituted Benzimidazoles And Methods of Preparation", presentada el 30 de Agosto de 2006 (Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica con Número de Serie 11/513,745), las divulgaciones

20 totales de las cuales se incorporan a la presente como referencia para todos los propósitos. A pesar de la excelente actividad biológica mostrada por los bencimidazolil-piridil-éteres, existen desafíos en la formulación de esta clase de compuestos debido a la baja solubilidad en agua de los compuestos a un pH fisiológico.

122

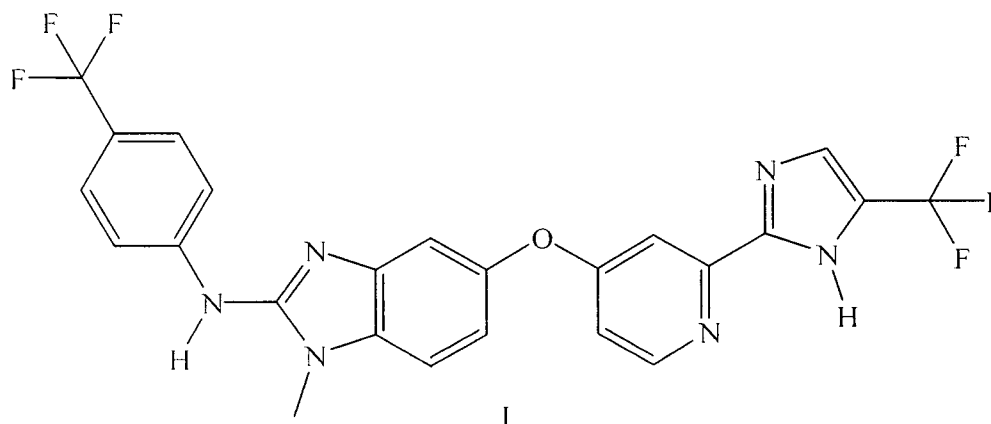
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención proporciona sales de bencimidazolil-piridil-éteres, y métodos para la elaboración de estas sales. En algunas modalidades, las sales de la invención se seleccionan para tener una solubilidad en agua sustancialmente mejorada sobre la base libre, por ejemplo, de 2 veces o más. En otro aspecto, la invención proporciona composiciones, formulaciones y medicamentos de las sales de bencimidazolil-piridil-éteres, y métodos para hacer y utilizar estas composiciones, formulaciones y medicamentos. Las formulaciones incluyen formulaciones sólidas y líquidas de sales de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina en forma de cápsula y de tableta, así como en formas parenterales, entre otras. Las formulaciones se pueden administrar oralmente o mediante otros métodos conocidos en este campo. Las formulaciones de la invención proporcionan una mejor solubilidad en agua, más rápidas velocidades de disolución, y mejor exposición *in vivo* / farmacocinética de los compuestos de bencimidazolil-piridil-éter comparándose con los compuestos no formulados, tales como la base libre y las sales de los mismos.

En un aspecto, la presente invención proporciona sales de bencimidazolil-piridil-éteres, tales como {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina. El último compuesto tiene la estructura de la fórmula I:

123

5



10

Las sales del compuesto de la fórmula I incluyen las sales de acetato, tosilato, succinato, lactato, malato, sulfato, maleato, citrato, clorhidrato, fosfato, etan-sulfonato y metan-sulfonato. En algunas modalidades, las sales se seleccionan para tener una solubilidad mínima en solución acuosa de cuando menos 0.058 miligramos/mililitro.

15

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de los bencimidazolil-piridil-éteres, tal como {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina y un tensoactivo. Aunque se pueden utilizar muchos ácidos farmacéuticamente aceptables como el ácido cognado en las sales de ácido de la invención, el ácido cognado de la sal de ácido típicamente tiene una pKa de aproximadamente 4.7 o menos de 4.7. Por ejemplo, el ácido cognado de la sal de ácido puede ser ácido acético, ácido toluen-sulfónico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, y ácido metan-sulfónico.

20

25

129

Se puede utilizar cualquier tensoactivo adecuado en las composiciones y métodos de la invención, incluyendo, por ejemplo, los tensoactivos que tienen un valor de balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de aproximadamente 8 o mayor que 8. Los tensoactivos de ejemplo incluyen compuestos de polioxietileno/aceite de ricino, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, mezclas de mono- y di-ésteres de ácidos grasos de 8 a 22 átomos de carbono de polioxietileno y mono-, di-, y tri-ésteres de ácidos grasos de 8 a 22 átomos de carbono de glicerilo, succinato de d- α -tocoferil-polietilenglicol 1000, copolímeros de polioxietileno - polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, alquil-éteres de polioxietileno, dioctil-sulfosuccinato de sodio, lauril-sulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de azúcar, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

En otro aspecto, las formulaciones descritas en la presente pueden estar contenidas dentro de una cápsula o tableta. En algunas modalidades, la masa total del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, contenida dentro de la cápsula o tableta, está en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 400 miligramos. En algunas modalidades, la cápsula o tableta se recubre con un polímero o gelatina, o se encapsula dentro de una vaina de gelatina. La cápsula puede ser una cápsula de cubierta dura y puede tener además una

sección de cabeza y una sección de cuerpo selladas con banda.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para producir las formulaciones de la invención. Los métodos pueden incluir combinar una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina y un tensoactivo, para proporcionar una composición/formulación como se describe en la presente. De una manera alternativa, los métodos incluyen combinar un compuesto, la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina, un ácido farmacéuticamente aceptable, y un tensoactivo, para proporcionar las composiciones como se describen en la presente. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula I, el ácido, y el tensoactivo se combinan mediante la mezcla del compuesto y el ácido juntos, para proporcionar una sal del compuesto, y subsiguientemente se mezcla la sal del compuesto con el tensoactivo, para proporcionar una composición como se describe en la presente. El compuesto de la fórmula I y el ácido se pueden mezclar solos para formar una pasta, o mediante la disolución del compuesto y el ácido en un solvente orgánico, para formar la sal del compuesto *in situ*.

También se proporciona, en algunas modalidades, un recipiente de empaque farmacéutico, el cual comprende: un recipiente de almacenamiento que comprende una o más cápsulas o tabletas, comprendiendo la una o más cápsulas o tabletas una

nb

formulación como se incorpora en la presente.

Las sales del compuesto de la Fórmula I y las formulaciones de las mismas son útiles en/como formulaciones farmacéuticas o medicamentos en el tratamiento de cáncer y/o en la inhibición de angiogénesis en un sujeto que lo necesite. Por consiguiente, en otro aspecto, se proporcionan métodos para el tratamiento de cáncer y/o la inhibición de angiogénesis en un sujeto, los cuales comprenden administrar las formulaciones al sujeto. Se puede utilizar cualquiera de las sales descritas en la presente, incluyendo, pero no limitándose a, las sales de mesilato, esilato, y maleato. En algunas modalidades relacionadas con los métodos para el tratamiento de cáncer, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una C_{max} , después de la administración de una sola dosis, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 6,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 1,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 500 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 1 a 150 nanogramos/mililitro, o de 1 a 10 nanogramos/mililitro del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, en el pasma del sujeto.

En otras modalidades relacionadas con los métodos para el tratamiento de cáncer, la sal o la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una C_{max} en estado continuo después de la administración, una, dos, tres, cuatro o más veces al día o a la semana, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente

6,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 1,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 500 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 1 a 150 nanogramos/mililitro, o de 1 a 10 nanogramos/mililitro del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, en el pasma del sujeto.

En otras modalidades relacionadas con los métodos para el tratamiento de cáncer, la sal o la formulación se administra en una cantidad suficiente para mantener una C_{min} en estado continuo después de la administración, una, dos, tres, cuatro o más veces al día o a la semana, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 6,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 1,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 500 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 1 a 150 nanogramos/mililitro, o de 1 a 10 nanogramos/mililitro del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, en el pasma del sujeto.

En otras modalidades del método para el tratamiento de cáncer, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito después de la administración de una sola dosis oral de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2,500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de

aproximadamente 1 a aproximadamente 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, en el pasma
5 del sujeto.

En otras modalidades del método para el tratamiento de cáncer, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC durante un intervalo de dosificación en estado continuo después de la administración, una, dos, tres, cuatro veces
10 al día o a la semana, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 2,500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, de
15 aproximadamente 1 a 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, o de aproximadamente 0.1 a 1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, en el pasma del sujeto. En estos métodos de tratamiento, la formulación se administra una, dos, tres, cuatro, o más veces al día
20 o a la semana.

En otras modalidades relacionadas con los métodos para el tratamiento de cáncer, la sal o la formulación se administra en una cantidad suficiente para mantener una $C_{\min}$ del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una
25 mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, en el plasma del

sujeto, durante un intervalo de dosificación en estado continuo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 6,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 1,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 500 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 1 a 150 nanogramos/mililitro, o de 1 a 10 nanogramos/mililitro. Con el fin de permitir alcanzar rápidamente el nivel de concentración en plasma de estado continuo, se puede administrar una dosis de carga de la sal o de la formulación antes de la administración diaria de la sal o formulación. La proporción de la cantidad de la dosis de carga a la cantidad de la dosis diaria es de aproximadamente 3 a 20.

En otras modalidades del método para el tratamiento de cáncer, los cánceres que se van a tratar incluyen, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, mama, cerebro, cabeza y cuello, hígado, tracto biliar, carcinomas, leucemias linfoides agudas y crónicas, leucemia mielógena aguda y crónica, leucemias mielomonocíticas crónicas, colo-rectal, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, linfomas, melanomas, mieloma múltiple, enfermedades mieloproliferativas, neuroendocrino, pulmonar, pulmonar microcelular, pancreático, de próstata, de células renales, sarcomas, y de tiroides.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1A: Micrografía SEM de un compuesto de la fórmula I como la base libre.

Figura 1B: Micrografía SEM del compuesto de la fórmula I como la sal de mesilato.

Figura 1C: Micrografía SEM del compuesto de la fórmula I como la sal de esilato.

Figura 1D: Micrografía SEM del compuesto de la fórmula I como la sal de maleato.

5 Figura 2A: Resultados de absorción para el compuesto de la fórmula I como la base libre.

Figura 2B: Resultados de TG/DTA para el compuesto de la fórmula I como la base libre.

10 Figura 3A: Resultados de absorción para el compuesto de la fórmula I como la sal de mesilato.

Figura 3B: Resultados de TG/DTA para el compuesto de la fórmula I como la sal de mesilato.

Figura 4A: Resultados de absorción para el compuesto de la fórmula I como la sal de esilato.

15 Figura 4B: Resultados de TG/DTA para el compuesto de la fórmula I como la sal de esilato.

Figura 5A: Resultados de absorción para el compuesto de la fórmula I como la sal de maleato.

20 Figura 5B: Resultados de TG/DTA para el compuesto de la fórmula I como la sal de maleato.

Figura 6: Gráfica sobrepuesta de los resultados de absorción para la base libre y las sales del compuesto de la fórmula I: -♦-, base libre; -●-, sal de maleato; -■-, esilato; -x-, mesilato.

25 Figura 7: Concentraciones en plasma de la base libre, y de las sales de mesilato y esilato del compuesto de la fórmula I,

después de una sola dosis oral de 100 miligramos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan formulaciones de las sales de los compuestos de bencimidazolil-piridil-éter. Estas formulaciones se pueden utilizar para inhibir la cinasa RAF, una enzima de cinasa importante en la senda de MAPK. Las formulaciones son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de los pacientes con cáncer y/o con una necesidad de un inhibidor de cinasa RAF.

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

"Vehículo adsorbente" se refiere a los materiales, usualmente sólidos, empleados para adsorber y/o absorber una formulación líquida.

"API" es una abreviatura para ingrediente farmacéutico activo. Como se utiliza en la presente, a menos que se observe de otra manera, API se refiere al compuesto: {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina.

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

"Celulosa" incluye las diferentes formas de celulosa conocidas para utilizarse en formulaciones farmacéuticas, incluyendo, pero no limitándose a, etil-celulosa, acetato de celulosa, carboxi-metil-celulosa de calcio, carboxi-metil-celulosa de sodio, metil-celulosa,



hidroxi-etil-celulosa, hidroxi-propil-celulosa, hidroxi-propil-metil-celulosa, (por ejemplo, los Números 2208, 2906, 2910), ftalato de hidroxi-propil-metil-celulosa, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos. Las formas adecuadas de la celulosa microcristalina para utilizarse en las formulaciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles en FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Salts, Marcus Hook, Pa.), y mezclas de los mismos.

10 "C_{max}" es una abreviatura que se refiere a la concentración máxima observada de un compuesto en el plasma, tejido, o sangre de un sujeto al que se tiene que administrar el compuesto. La C_{max} típicamente se presenta dentro de varios minutos hasta varias horas después de la administración de un compuesto a un sujeto, y depende de las propiedades fisicoquímicas y biológicas intrínsecas del compuesto.

"C_{min}" es una abreviatura que se refiere a la concentración mínima observada de un compuesto en el plasma, tejido, o sangre de un sujeto durante un intervalo de tiempo entre las administraciones del compuesto. La C_{min} típicamente se presenta al final del intervalo entre los tiempos de administración del compuesto.

20 "Estado continuo", como se utiliza en la presente, se refiere al tiempo durante la administración repetida de un compuesto en un programa de dosificación fija cuando C_{max} y C_{min} en cada intervalo de dosificación llegan a ser constantes a través del tiempo. C_{max} y C_{min}



en cada intervalo de dosificación pueden aumentar al principio de la administración repetida de un compuesto en un programa de dosificación fija. Eventualmente, después de algún período de tiempo, $C_{\max}$ y $C_{\min}$ en un intervalo de dosificación, ya no aumentarán y permanecerán constantes a través del tiempo, y se considera que están en estado continuo. El tiempo para llegar hasta el "estado continuo" después de la administración repetida de un compuesto en un programa de dosificación fija depende de la velocidad de eliminación del compuesto en la sangre del sujeto.

10 "Croscarmelosa de sodio" es carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada.

"Crospovidona" es un homopolímero reticulado insoluble en agua de 1-vinil-2-pirrolidinona que típicamente tiene un peso molecular promedio empíricamente determinado de más de 15 1,000,000.

"Ciclodextrina" se refiere a una familia de oligosacáridos cíclicos que contienen cuando menos seis unidades de D-(+)-glucopiranosas.

"DMSO" es una abreviatura para sulfóxido de dimetilo.

20 "EtOAc" es una abreviatura para acetato de etilo.

"EtOH" es una abreviatura para etanol.

"Ácido graso", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de los miembros de un gran grupo de ácidos monobásicos, en especial aquéllos que se encuentran en las grasas y aceites animales y vegetales. En algunas modalidades el ácido graso 25

es un grupo alquilo o alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 6 a 22 átomos de carbono, en donde el ácido carboxílico está en un término de la cadena de carbono.

“Glicéridos”, como se utiliza en la presente, se refiere a los ésteres formados entre uno o más ácidos y glicerol. En algunas modalidades, los ácidos son ácidos grasos. Los glicéridos de cadena mediana son los glicerol-ésteres de ácidos grasos de cadena mediana que contienen de 6 a 12 átomos de carbono, o, en algunas modalidades, de 6 a 10 átomos de carbono. Los ácidos grasos de cadena mediana incluyen: ácido caproico (C6); ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), y ácido láurico (C12). Los glicéridos de cadena larga son los glicerol-ésteres de ácidos grasos de cadena larga que contienen de 12 a 22 átomos de carbono, o en algunas modalidades, de 12 a 18 átomos de carbono.

“HDPE” es una abreviatura para polietileno de alta densidad.

“HGC” es una abreviatura para cápsula de gelatina dura.

“HLB” es una abreviatura para balance hidrofílico-lipofílico. Es la proporción de la porción soluble en agua a la porción soluble en aceite de una molécula y se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{HLB} = \% \text{ hidrófilo en peso de molécula} / 5.$$

(Griffin WC, Classification of Surface-Active Agents by 'HLB'; *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 1 (1949) 311; Griffin WC, Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants; *Journal of the*



Society of Cosmetic Chemists 5 (1954) 259).

"HPLC" es una abreviatura para cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

"HPMC" es una abreviatura para hidroxipropilmetilcelulosa.

5 "Hr" es una abreviatura para hora(s).

"Hidrofílico", como se utiliza en la presente, se refiere a un material que se disuelve fácilmente en agua o que disuelve el agua. "Solventes hidrofílicos" son los solventes que disuelven o dispersan un soluto, y que ellos mismos también se disuelven en agua o disuelven el agua.

10

"LAH" es una abreviatura para hidruro de litio y aluminio.

"Lípido", como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de un grupo de compuestos orgánicos, incluyendo, pero no limitándose a, las grasas, aceites, ceras, esteroides, y triglicéridos, que son insolubles en agua pero solubles en solventes orgánicos no polares, y son aceitosos al tacto.

15

"Lipofílico", como se utiliza en la presente, se refiere a un material que se disuelve fácilmente en lípidos o disuelve los lípidos. "Solventes lipofílicos" son los solventes que disuelven o dispersan un soluto, y que ellos mismos se disuelven en lípidos o disuelven los lípidos.

20

"LCMS" es una abreviatura para cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas.

"MeOH" es una abreviatura para metanol.

25 "MPEG" es una abreviatura para metoxipoli(etilenglicol), un

130

poliéter que tiene la fórmula general $\text{CH}_3\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$, y que tiene un amplio intervalo de peso molecular promedio. Como se utiliza en la presente y excepto como sea indicado de otra manera, el MPEG puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 100 a

5 aproximadamente 20,000 gramos/mol, o más alto.

"MTBE" es una abreviatura para metil-terbutil-éter.

"RMN" es una abreviatura para resonancia magnética nuclear.

"PEG" es una abreviatura para polietilenglicol, un polímero de poliéter de etilenglicol que tiene la fórmula general $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$, y que tiene un amplio intervalo de peso molecular promedio. En algunas modalidades de la presente invención, el PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 1,000 gramos/mol a aproximadamente 20,000 gramos/mol. En otras modalidades, el PEG tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 1,000

10 gramos/mol a aproximadamente 10,000 gramos/mol, y en otras modalidades, de aproximadamente 1,000 a aproximadamente 4,000 gramos/mol.

"Fosfolípido", como se utiliza en la presente, se refiere a los lípidos que contienen fósforo que están compuestos principalmente de ácidos grasos, un grupo fosfato, y una molécula orgánica simple, por ejemplo, glicerol. Los fosfolípidos también pueden ser referidos como fosfátidos.

20

"PEO" es una abreviatura para poli-óxido de etileno. Como se utiliza en la presente, y excepto como sea indicado de otra manera, poli-óxido de etileno es un polímero de poliéter de etilenglicol que

25

13X

tiene un peso molecular promedio de más de 20,000 gramos/mol. En algunas modalidades, el peso molecular promedio del poli-óxido de etileno es desde más de 20,000 hasta 300,000 gramos/mol. El poli-óxido de etileno se puede utilizar en la forma de copolímeros con
5 otros polímeros.

La pKa aparente del compuesto de la fórmula I se refiere a la constante de ionización aparente del compuesto de la fórmula I como se determina mediante un estudio de solubilidad en un perfil de pH. Por consiguiente, la pKa aparente del compuesto de la fórmula I es
10 un término complejo que consiste en tres constantes de ionización traslapadas de los nitrógenos básicos en la fórmula I.

Povidona, como se utiliza en la presente, es un polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, y que tiene un amplio intervalo de peso molecular promedio. En algunas modalidades, la povidona tiene un
15 peso molecular promedio de aproximadamente 2,500 gramos/mol a aproximadamente 300,000 gramos/mol, o mayor.

"RH" es una abreviatura para humedad relativa.

"rt" es una abreviatura para temperatura ambiente.

"SEDDS" es una abreviatura para sistemas de suministro de fármacos auto-emulsionantes.
20

Fluido gástrico simulado, como se utiliza en la presente, se refiere al fluido gástrico simulado USP/NF.

"SMEDDS" es una abreviatura para sistemas de suministro de fármacos auto-microemulsionantes.

25 "Sorbitán", como se utiliza en la presente, se refiere a sorbitol

138

deshidratado.

"Almidón" se refiere a un carbohidrato complejo que consiste en amilasa y amilopectina. "Almidón pregelatinizado" es almidón que se ha procesado químicamente y/o mecánicamente para romper
5 todos o parte de los gránulos en la presencia de agua, y subsiguientemente se seca. Algunos tipos de almidón pregelatinizado se pueden modificar para hacerlos de un carácter comprimible y fluible.

"Ácido graso de azúcar", como se utiliza en la presente, se
10 refiere a un ácido graso con una fracción de azúcar unida.

"Tensoactivo", como se utiliza en la presente, representa "agente de actividad superficial", y es una sustancia que disminuye la tensión superficial del medio en donde se disuelve, y/o disminuye la tensión interfacial con otras fases, y, de conformidad con lo
15 anterior, es positivamente adsorbido en la interfase de líquido/vapor y/o en otras interfases. El término tensoactivo incluye además las sustancias escasamente solubles que disminuyen la tensión superficial de un líquido al extenderse espontáneamente sobre la superficie del líquido.

20 "TBACI" es una abreviatura para cloruro de terbutil-amonio.

"TFAA" es una abreviatura para anhídrido trifluoro-acético.

"THF" es una abreviatura para tetrahidrofurano.

"TLC" es una abreviatura para cromatografía de capa delgada.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una
25 base inorgánica, una base orgánica, un ácido inorgánico, un ácido

Bd

orgánico, o un aminoácido básico o ácido. Las sales de bases inorgánicas incluyen, por ejemplo, metales alcalinos, tales como sodio o potasio; metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio o aluminio; y amoníaco. Las sales de bases orgánicas incluyen, por ejemplo, trimetil-amina, trietil-amina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina. Las sales de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido borhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Las sales de ácidos orgánicos incluyen, 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. Las sales de aminoácidos básicos incluyen, 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 las formulaciones y métodos incorporados en la presente. Por consiguiente, un compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o las mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos, se pueden administrar a cualquier animal que pueda experimentar los efectos benéficos del compuesto de acuerdo con los métodos para el tratamiento de cáncer proporcionados en la presente. De preferencia, el animal es un mamífero, y en particular es un ser humano, aunque no se pretende

140

limitarlo 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.

5 "Tratamiento", como se utiliza en la presente, se refiere a un alivio de los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad, o la detención o el alentamiento del progreso adicional o del empeoramiento de estos síntomas, o la prevención o la profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto del cáncer, el tratamiento de éxito puede incluir un alivio de los
10 síntomas, o la detención o el alentamiento del progreso de la enfermedad, medido por una reducción en la velocidad de crecimiento de un tumor, una detención en el crecimiento del tumor, una reducción en el tamaño de un tumor, una remisión parcial o completa del cáncer, o un mayor índice de sobrevivencia o mejor
15 efecto clínico.

"Solvato", como se utiliza en la presente, se refiere a una asociación de un solvente con un compuesto, en la forma cristalina. La asociación del solvente típicamente se debe al uso del solvente en la síntesis, cristalización, y/o recristalización del compuesto

20 "Hidrato", como se utiliza en la presente, se refiere a una asociación de agua con un compuesto, en la forma cristalina. La asociación de agua típicamente se debe al uso del agua en la síntesis, cristalización, y/o recristalización del compuesto, y también puede ser un resultado de la naturaleza higroscópica del compuesto.

25 "Aproximadamente", como se utiliza en la presente en conjunto

con un valor numérico mencionado, se refiere a un valor dentro del ± 10 por ciento del valor numérico mencionado.

Como se utiliza en la presente, y a menos que se especifique de otra manera, "un" o "uno" se refiere a "uno o más".

5 Será fácilmente entendido por los expertos en este campo que algunos materiales identificados más adelante como pertenecientes a una categoría, tal como un tensoactivo, un vehículo polimérico, o como un material de recubrimiento, pueden caer en una o más de esas categorías, aunque no se enlisten como parte de las otras

10 categorías. Por ejemplo, la hidroxipropilcelulosa es un vehículo polimérico en algunas modalidades, y/o se puede utilizar como un recubrimiento para una cápsula o tableta en otras modalidades. Otros de estos materiales pertenecientes a más de una categoría, pero enlistados solamente en una categoría, serán fácilmente

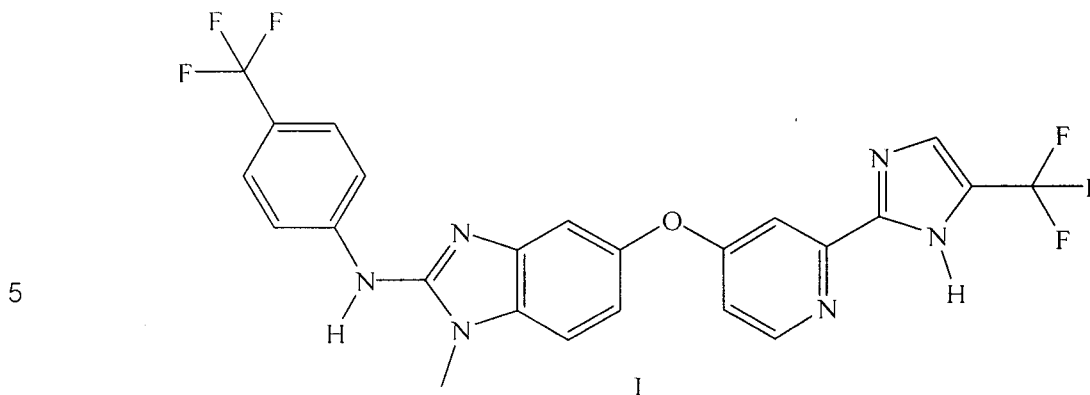
15 identificados por un experto en la materia.

Las sales y composiciones, y las formulaciones de las sales de los compuestos de bencimidazolilpiridiléter, se proporcionan de acuerdo con un aspecto de la presente invención. De una manera más específica, la invención de la presente pertenece a sales y

20 formulaciones que comprenden sales de un compuesto de la fórmula I, y a métodos para la preparación y utilización de estas formulaciones. Como se utiliza a través de toda esta divulgación, la fórmula I se refiere a {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometilfenil)amina,

25 un compuesto que tiene la estructura:

142

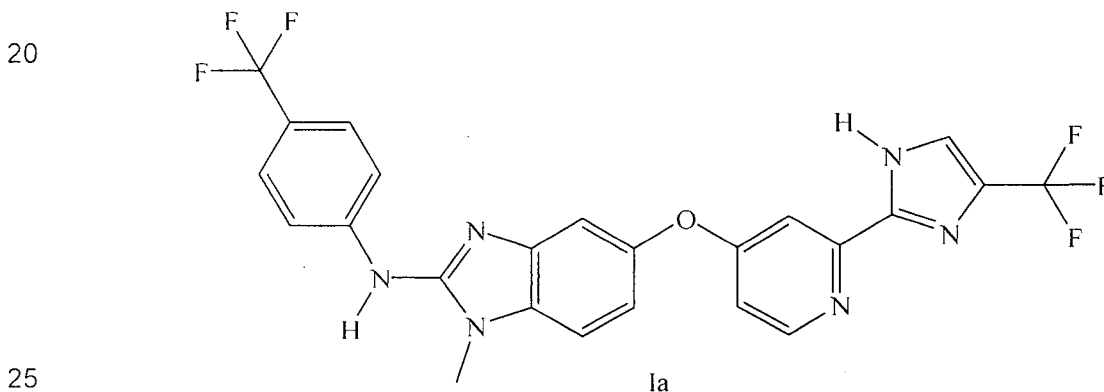


10

Será entendido por los expertos en este campo, que un compuesto de la fórmula I, también puede existir en la forma de solvatos y/o hidratos y que todos estos solvatos e hidratos están abarcados por el compuesto y la estructura de la fórmula I.

15

También se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Debido a que los dibujos de una estructura química solamente pueden representar una sola forma tautomérica posible a la vez, se debe entender que el compuesto de la fórmula I abarca cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada. Por ejemplo, un posible tautómero del compuesto de la fórmula I se muestra en seguida como el Tautómero Ia:



143

Los expertos en este campo reconocerán y entenderán que el compuesto de la fórmula I, y los tautómeros del mismo, también pueden existir en formas de solvato y/o hidrato, y también están abarcados por el compuesto y/o la estructura de la fórmula I. De la misma manera, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I también abarcan los solvatos y/o hidratos correspondientes de las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I.

Sales y Formulaciones de Sales

En un aspecto, la presente invención proporciona sales de bencimidazolil-piridil-éteres, tales como {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina. Las sales del compuesto de la fórmula I incluyen las sales de acetato, tosilato, succinato, lactato, malato, sulfato, maleato, citrato, clorhidrato, fosfato, etan-sulfonato, y metan-sulfonato. En algunas modalidades, las sales se seleccionan a partir del clorhidrato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina, etan-sulfonato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina, metan-sulfonato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina, o maleato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina. En algunas modalidades, las sales del compuesto de la

1144

fórmula I se seleccionan para tener una solubilidad en agua mínima de cuando menos 2, 5, o 10 veces o más de la base libre. Por ejemplo, estas sales pueden tener una solubilidad de cuando menos aproximadamente 0.058 miligramos/mililitro en agua destilada.

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición o formulación que comprende una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina y un tensoactivo. Las composiciones y formulaciones descritas en la
10 presente pueden ser sólidas o líquidas y, en términos generales tienen mejores solubilidades y velocidades de disolución sobre la base libre o las sales no formuladas del compuesto de la fórmula I..

 Aunque se pueden utilizar muchos ácidos farmacéuticamente aceptables como el ácido cognado en las sales de ácido de la
15 invención, son particularmente útiles los ácidos que tengan una pKa de aproximadamente 4.7 o menos de 4.7. Aunque no se pretende limitarlo de esta manera, debido a que se cree que la pKa aparente del compuesto de la fórmula I es de aproximadamente 4.7, los ácidos con pKas en o debajo de este nivel, pueden mejorar la solubilidad
20 del compuesto. Por consiguiente, en algunas modalidades de las composiciones o formulaciones de la invención, el ácido cognado de la sal de ácido tiene una pKa de aproximadamente 4.7 a aproximadamente -6. En otras modalidades, el ácido cognado de la sal de ácido tiene una pKa de aproximadamente 4 a
25 aproximadamente -6, de aproximadamente 3 a aproximadamente -6,

145

de aproximadamente 2 a aproximadamente -6, de aproximadamente 4.7 a aproximadamente -5, de aproximadamente 4.7 a aproximadamente -4, de aproximadamente 4.7 a aproximadamente -3, de aproximadamente 4 a aproximadamente -5, de aproximadamente 4 a aproximadamente -4, de aproximadamente 4 a aproximadamente -3, de aproximadamente 3 a aproximadamente -6, de aproximadamente 3 a aproximadamente -5, de aproximadamente 3 a aproximadamente -3, y de aproximadamente 2.5 a aproximadamente -3.

10 Los ácidos cognados adecuados de las sales de ácido de la invención incluyen un ácido carboxílico, ácido carbónico, sal de ácido de un aminoácido, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, aminoácido, poliaminoácido, ácido alcan-sulfónico, ácido inorgánico, ácido polimérico, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los

15 mismos. Por ejemplo, el ácido cognado de la sal de ácido puede ser ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido adípico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido láctico, ácido maleico, ácidos ftálicos, clorhidrato de creatinina, clorhidrato de piridoxina, clorhidrato de tiamina,

20 clorhidrato de cisteína, clorhidrato de glicina, diclorhidrato de cisteína, péptidos, ácido toluen-sulfónico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido fosfórico, ácido fosfónico, ácido orto-fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, meta-bisulfito de sodio, fosfato de potasio mono-básico,

25 ácido poli-fosfórico, ácido poli-vinil-sulfúrico, ácido poli-vinil-

146

sulfónico, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. En algunas modalidades, el ácido cognado de la sal de ácido se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido acético, ácido toluen-sulfónico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido clorhídrico y ácido metan-sulfónico.

Las composiciones y formulaciones de la invención pueden incluir un intervalo de cantidades de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina. Por ejemplo, la cantidad de esta sal puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento en peso a aproximadamente el 80 por ciento en peso, de aproximadamente el 0.5 por ciento en peso a aproximadamente el 70 por ciento en peso, de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 50 por ciento en peso o de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 25 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición. La cantidad de ingrediente farmacéutico activo en las composiciones y formulaciones de la invención varía con la aplicación pretendida, y está bien dentro de la experiencia de la técnica la determinación de la cantidad apropiada para cualquier aplicación particular, basándose en la divulgación de la presente.

Se puede utilizar cualquier tensoactivo adecuado en las composiciones y formulaciones de la invención. El tensoactivo típicamente se utiliza para mejorar la humectación del ingrediente

11/17

farmacéutico activo y los excipientes, para evitar que las sales de ácido de la invención, en especial las sales del compuesto de la fórmula I existentes en equilibrio de ionización con su base libre en medios acuosos, a partir de la precipitación después de la dilución en una solución acuosa, aunque no se pretende limitar la invención de esta manera. Por consiguiente, en algunas modalidades, el tensoactivo tiene un valor de balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de aproximadamente 8 o mayor que 8. Por ejemplo el tensoactivo puede tener un valor de balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de aproximadamente 8 a aproximadamente 40 o más alto, de aproximadamente 8 a aproximadamente 40, 18, 16, 14, 12, o 10. En otras modalidades, el tensoactivo puede tener un valor de balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de aproximadamente 9, 10, 11, o 12 a aproximadamente 20, o de aproximadamente 9 a aproximadamente 18, de aproximadamente 9 a aproximadamente 15, de aproximadamente 9 a aproximadamente 16, de aproximadamente 10 a aproximadamente 18, de aproximadamente 10 a aproximadamente 16, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 15.

Los tensoactivos que se pueden utilizar en las composiciones o formulaciones de la invención incluyen los compuestos de polioxietileno/aceite de ricino, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, las mezclas de mono- y di-ésteres de ácidos grasos de 8 a 22 átomos de carbono de polioxietileno, y mono-, di-, y tri-ésteres de ácidos grasos de 8 a 22 átomos de carbono de glicerilo (por ejemplo, vendidos bajo los nombres comerciales de Gelucire

148

44/14, Gelucire 50/13, Gelucire 53/10 de Gattefosse), succinato de d- α -tocoferil-polietilenglicol 1000, copolímeros de polioxietileno - polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, alquil-éteres de polioxietileno, dioctil-sulfosuccinato de sodio, lauril-sulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de azúcar, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. En algunas modalidades, el tensoactivo puede ser aceite de ricino-polioxilo 35, aceite de ricino hidrogenado-polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado-polioxilo 60, 5 polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, estearato de polioxilo 40, estearato de polioxilo 150, diestearato de polioxilo 150, succinato de d- α -tocoferil-polietilenglicol 1000, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 407, monolauril-éster de sorbitán, monopalmitil-éster de sorbitán, monoestearil-éster de sorbitán, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. En 15 todavía otras modalidades, el tensoactivo puede ser succinato de d- α -tocoferil-polietilenglicol 1000, poloxámero 188, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Gelucire 53/10 o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

20 Las composiciones y formulaciones de la invención pueden incluir un intervalo de cantidades del tensoactivo. Por ejemplo, la cantidad del tensoactivo puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0.01 por ciento en peso a aproximadamente el 60 por ciento en peso, de aproximadamente el 0.1 por ciento en peso 25 a aproximadamente el 50 por ciento en peso o de aproximadamente

749

el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 25 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición. La cantidad de tensoactivo en las composiciones y formulaciones de la invención varía con la aplicación pretendida, y está bien dentro de la experiencia de la técnica la determinación de la cantidad apropiada para cualquier aplicación particular, basándose en la divulgación de la presente.

Las composiciones y formulaciones de la invención se caracterizan por tener una mejor solubilidad y mejores velocidades de disolución en soluciones acuosas sobre la base libre o una sal del compuesto de la fórmula I. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición o formulación que incluye un tensoactivo tiene una solubilidad de cuando menos aproximadamente 0.058 miligramos/mililitro en agua destilada o fluido gástrico simulado. En otras modalidades, la composición o formulación que incluye un tensoactivo tiene una solubilidad de cuando menos aproximadamente 0.092, 0.096, 0.46 o 0.78 miligramos/mililitro en agua destilada o en fluido gástrico simulado. En todavía otras modalidades, la composición o formulación tiene una solubilidad de cuando menos aproximadamente 0.9, 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, o 2.3 miligramos/mililitro en agua destilada o fluido gástrico simulado. En algunas modalidades, cuando menos el 90 por ciento en peso de una muestra de una composición o formulación de la invención que contenga el equivalente a aproximadamente 100 miligramos de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-

150

imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina, se disuelve en 900 mililitros de fluido gástrico simulado a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente 90 minutos o menos de 90 minutos. En otras modalidades, cuando menos el 90 por ciento en peso de la muestra se disuelve en aproximadamente 60 minutos o menos de 60 minutos, o en aproximadamente 30 minutos o menos de 30 minutos. En otras modalidades, cuando menos el 95, 98 o 99 por ciento en peso de la muestra se disuelve en aproximadamente 90, 60 ó 30 minutos o en menos de 90, 60 ó 30 minutos.

Las composiciones y formulaciones de la invención pueden incluir además excipientes adicionales, tales como un vehículo, por ejemplo, un vehículo polimérico o un vehículo no polimérico. Los vehículos de la invención son polímeros u otros materiales adecuados para utilizarse como un medio para suministrar una sustancia de fármaco. Por consiguiente, por ejemplo, un vehículo puede ser un vehículo adsorbente, desintegrante, aglutinante, lubricante, derrapante, o diluyente que facilite el suministro de una sustancia de fármaco a un sujeto. Los vehículos poliméricos adecuados incluyen povidona reticulada; carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada; polímero de β -ciclodextrina reticulada; dextrano reticulado; carbómero reticulado; hidroxietil-celulosa; hidroxipropil-metil-celulosa; hidroxipropil-celulosa; succinato de acetato hidroxipropil-metil-celulosa; acetato de ftalato de celulosa; α -, β -, o γ -ciclodextrina; β -ciclodextrinas polianiónicas, sulfo-butil-éter-7- β -ciclodextrina; resinas acrílicas seleccionadas a partir de

151

homopolímeros de ácido acrílico, homopolímeros de derivados de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico y derivados de ácido acrílico; copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de poli-metacrilato, poli-(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli-(ácido metacrílico-acrilato de etilo), copolímero de metacrilato de amonio, poli-(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de etil-metacrilato de trimetil-amonio), poli-(acrilato de etilo-metacrilato de metilo), poli-alcohol vinílico con un peso molecular promedio de aproximadamente 20,000 a aproximadamente 200,000 gramos/mol, polivinil-pirrolidina/acetato de vinilo, povidona con un peso molecular promedio de aproximadamente 2,500 a aproximadamente 300,000 gramos/mol, polietilenglicol; almidón; glicolato de almidón de sodio; celulosa microcristalina; celulosa microcristalina silicificada; polietilenglicol; o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Los vehículos no poliméricos adecuados incluyen lactosa; sorbitol; manitol; carbonato de calcio; difosfato de calcio; silicato de aluminio y magnesio; talco; silicato de aluminio; bentonita; dióxido de silicio; o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

Las composiciones y formulaciones de la invención pueden estar contenidas dentro de una cápsula o tableta. En las cápsulas o tabletas, la masa total de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina, por ejemplo, puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 400 miligramos, de aproximadamente

152

0.1 a aproximadamente 400 miligramos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 miligramos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos., de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 miligramos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 miligramos, o de 1 a aproximadamente 5 miligramos. En otras modalidades, la masa total del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, contenida dentro de la cápsula o tableta, está en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 10 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 10 miligramos, de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 5 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 5 miligramos. En todavía otras modalidades, la masa total del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, contenida dentro de la cápsula o tableta, está en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 miligramos, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 miligramos, de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 25 miligramos, o de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 25 miligramos.

53

Las composiciones y formulaciones incorporadas en la presente también pueden incluir aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como un antioxidante, un agente colorante, un agente saborizante, un conservador, un edulcorante, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Los antioxidantes adecuados para utilizarse en las formulaciones incorporadas incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido etilendiamina-tetra-acético, sales de ácido etilendiamina-tetra-acético, galato de propilo, meta-bisulfito de sodio, vitamina E, ésteres de Vitamina E, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Los conservadores adecuados para utilizarse en las formulaciones incorporadas incluyen, pero no se limitan a, butil-parabeno, sorbato de calcio, etil-parabeno, metil-parabeno, mono-tioglicerol, sorbato de potasio, propil-parabeno, benzoato de sodio, sorbato de sodio, ácido sórbico, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Los edulcorantes adecuados para utilizarse en las formulaciones incorporadas incluyen, pero no se limitan a, aspartame, sales de glicirrizina, glicirrinato de mono-amonio, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, azúcar, sucralosa, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Los agentes saborizantes adecuados para utilizarse en las formulaciones incorporadas incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, mentol, aceite de hierbabuena, citrato de sodio, vainillina, vainillina de etilo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Los agentes colorantes adecuados para

154

utilizarse en las formulaciones incorporadas incluyen, pero no se limitan a, FD&C azul #1, FD&C azul #2, FD&C verde #3, FD&C rojo #3, FD&C rojo #4, FD&C amarillo #5, FD&C amarillo #6, D&C azul #4, D&C verde #5, D&C verde #6, D&C naranja #4, D&C naranja #5, 5 óxidos de hierro, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

En algunas modalidades, las formulaciones de la presente divulgación son soluciones sólidas, o dispersiones. En algunas de estas modalidades, las formulaciones están contenidas dentro de 10 una cápsula o de una tableta. En algunas modalidades, la cápsula es una cápsula de cubierta dura, una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda, una cápsula de pululano natural, o una cápsula de cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas modalidades, la masa total de la sal de ácido farmacéuticamente 15 aceptable del compuesto de la fórmula I, en la cápsula o tableta, está en el intervalo de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 400 miligramos. En algunas modalidades, la cápsula o tableta se recubre con polímero o gelatina, o se encapsula dentro de una vaina de gelatina. La cápsula puede ser una cápsula 20 de cubierta dura, y puede tener además una sección de cabeza y una sección de cuerpo selladas con banda. Las cápsulas o tabletas se pueden encapsular dentro de una vaina de gelatina, y la vaina de gelatina puede incluir además un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un edulcorante, un opacificante, o una 25 mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Opcionalmente,

VS

las cápsulas o tabletas se pueden recubrir con un edulcorante, un polímero de celulosa, un polímero de poli-metacrilato, poli-ftalato de acetato de vinilo, una gelatina, o una mezcla de cualesquiera dos o más. En las modalidades en donde se utilizan polímeros de celulosa para recubrir una cápsula o tableta, el polímero de celulosa se puede seleccionar a partir de metil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, etil-celulosa, ftalato de acetato de celulosa, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. En las modalidades en donde se utiliza un polímero de poli-metacrilato para recubrir una cápsula o tableta, el polímero de poli-metacrilato se puede seleccionar a partir de copolímeros de ácido metacrílico, poli-(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli-(ácido metacrílico-acrilato de etilo), copolímero de metacrilato de amonio, poli-(acrilato de etilometacrilato de metil-cloruro de etil-metacrilato de trimetil-amonio), poli-(acrilato de etilometacrilato de metilo), o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

Métodos

En otro aspecto, se proporcionan métodos para producir las composiciones y formulaciones descritas en la presente. Por consiguiente, en algunas modalidades, los métodos comprenden combinar una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)-amina y un tensoactivo, para proporcionar una composición o formulación como se describe en la

15b

presente. En otras modalidades, los métodos incluyen combinar un compuesto, la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina, un ácido farmacéuticamente aceptable, y un tensoactivo, para proporcionar las composiciones y formulaciones de la invención descritas en la presente. Por ejemplo, el compuesto, el ácido, y el tensoactivo se pueden combinar mediante la mezcla del compuesto y el ácido juntos, para proporcionar una sal del compuesto, y subsiguientemente se mezcla la sal del compuesto con el tensoactivo, para proporcionar una composición o formulación como se describe en la presente. La sal puede estar en la forma de una pasta, la cual se puede secar y/o se puede procesar adicionalmente antes de mezclarse con el tensoactivo.

De una manera alternativa, el compuesto y el ácido se pueden mezclar mediante la disolución del compuesto y el ácido en un auxiliar de formulación, tal como un solvente orgánico, para formar la sal del compuesto. La sal se puede aislar a partir del solvente orgánico mediante, por ejemplo, precipitación o remoción del solvente orgánico a través de la evaporación o bajo presión reducida, o mediante cualquier técnica adecuada conocida por los expertos en este campo, incluyendo combinaciones de dos o más de estas técnicas. Los solventes orgánicos adecuados para utilizarse como auxiliar de formulación incluyen cetonas, alcoholes, éteres, ésteres o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. Los solventes orgánicos de ejemplo incluyen acetona, metanol, etanol,

15X

isopropanol y las mezclas de cualesquiera dos o más. En algunas modalidades, el auxiliar de formulación se remueve mediante secado por aspersión, y/o recubrimiento por aspersión de la formulación sobre un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una dispersión sólida, y/o se muele la dispersión sólida para formar gránulos. En algunas modalidades, los gránulos formados mediante estos métodos tienen un tamaño de menos de 250 micras. En algunas modalidades, los gránulos se tamizan (es decir, se pasan a través de un tamiz), para proporcionar una distribución de tamaños uniforme para rellenar una cápsula con los gránulos. En las modalidades en donde se preparan tabletas en lugar de cápsulas, los gránulos se mezclan con excipientes(s), como se describe más adelante, para formar una segunda mezcla, la cual entonces se comprime para formar la tableta.

En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina está en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento en peso a aproximadamente el 80 por ciento en peso, de aproximadamente el 0.5 por ciento en peso a aproximadamente el 70 por ciento en peso, de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 50 por ciento en peso o de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 25 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

158

Todos los métodos para la preparación de las composiciones y formulaciones de la invención pueden incluir además la combinación de un vehículo polimérico o no polimérico con la sal de ácido y el tensoactivo. Cualquiera de los métodos puede incluir además la combinación de un antioxidante, un agente colorante, una ciclodextrina, un agente saborizante, un conservador, un edulcorante, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos con la sal de ácido y el tensoactivo. Los ácidos, tensoactivos, vehículos poliméricos y no poliméricos, antioxidantes, agentes colorantes, ciclodextrinas, agentes saborizantes, conservadores, edulcorantes, y otros excipientes adecuados, son como se describen a través de toda esta divulgación. En algunas modalidades de los métodos de la invención, la cantidad de tensoactivo está en el intervalo de aproximadamente el 0.01 por ciento en peso a aproximadamente el 60 por ciento en peso, de aproximadamente el 0.1 por ciento en peso a aproximadamente el 50 por ciento en peso o de aproximadamente el 1 por ciento en peso a aproximadamente el 25 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición. En algunas modalidades, el antioxidante está presente en hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En otras modalidades, el edulcorante está presente en hasta aproximadamente el 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación. En otras modalidades, el agente saborizante está presente en hasta aproximadamente el 2 por ciento en peso, basándose en el peso total de la formulación.

15A

En algunas modalidades, los métodos incluyen además formar cuando menos una cápsula o tableta con la formulación. En estas cápsulas o tabletas, la masa total de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I está en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 400 miligramos, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 400 miligramos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 400 miligramos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos., de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 miligramos, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 miligramos o de 1 a aproximadamente 5 miligramos. En otras modalidades, la masa total del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, contenida dentro de la cápsula o tableta, está en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 10 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 10 miligramos, de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 5 miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 5 miligramos. En todavía otras modalidades, la masa total del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, contenida dentro de la cápsula o tableta, está en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100

160

miligramos, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 miligramos, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 50 miligramos, de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 25 miligramos, o de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 25 miligramos. En algunos de estos métodos en donde se forma una cápsula, la cápsula puede ser, pero no se limita a, las cápsulas descritas anteriormente.

El sellado de las cápsulas se puede llevar a cabo mediante muchos métodos conocidos por los expertos en la materia. En algunas modalidades, los métodos de sellado incluyen rociar una niebla de una solución de alcohol y agua sobre un labio interno de la sección de cabeza, para hacer que la cápsula de cubierta dura forme un gel adhesivo, colocar la sección de cabeza en su posición sobre la sección de cuerpo para formar la cápsula, exponer la cápsula a una temperatura elevada de aproximadamente 35°C a aproximadamente 55°C, y permitir que se fragüe el adhesivo. En otras modalidades, las cápsulas se sellan con banda.

Las tabletas formadas mediante los métodos dados a conocer, en algunas modalidades, se forman utilizando una prensa de tabletas convencional o una calandria de moldeo con un par de rodillos de moldeo helados contra-giratorios. Por consiguiente, los métodos para la preparación de formulaciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, los métodos de fusión caliente como se describen anteriormente y más adelante en los ejemplos, y los métodos de disolución de

161

solvente/evaporación como se describen anteriormente y más adelante en los ejemplos.

Empaque

Los empaques farmacéuticos son ubicuitos a través de toda la industria, y la mayoría son muy adecuados para las formulaciones que se dan a conocer. Los empaques farmacéuticos y/o los recipientes para las formulaciones de la invención pueden incluir un recipiente de almacenamiento para una o más cápsulas, tabletas, pastillas, o grageas de las formulaciones incorporadas en la presente. Estas modalidades de los recipientes de almacenamiento incluyen aquéllos hechos de cualquiera de un número de polímeros farmacéuticamente compatibles, vidrios y metales, incluyendo, por ejemplo, polietileno de alta densidad. Los empaques farmacéuticos dados a conocer incluyen el empaque de burbuja, con cuando menos una cápsula, tableta, pastilla, o gragea de las formulaciones que se dan a conocer en la presente. Además, estos recipientes de almacenamiento pueden incluir un rollo de algodón o rayón y/o un sello de inducción de calor. El empaque adecuado es ampliamente conocido por los expertos en este campo, y no es limitante de los aspectos más amplios de esta divulgación.

Métodos de Tratamiento

En otro aspecto, se proporcionan métodos para el tratamiento de cáncer, la inhibición de angiogénesis, y/o la inhibición de la cinasa RAF en un sujeto. En algunas modalidades, el método comprende administrar a un sujeto que necesite un tratamiento de

162

cáncer, una composición o formulación como se describe en la presente. En algunas modalidades, el método comprende administrar a un sujeto que necesite un inhibidor de angiogénesis, una formulación incorporada en la presente. En otras modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto que necesite un inhibidor de cinasa RAF, una formulación incorporada en la presente. Las formulaciones típicamente se administran en una cantidad suficiente para proporcionar una C_{max} de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 1,000 nanogramos/mililitro, de aproximadamente 0.1 a 500 nanogramos/mililitro, o de aproximadamente 1 a 150 nanogramos/mililitro, y/o una $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5,000 $\mu g \cdot min/mL$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5,000 $\mu g \cdot min/mL$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,000 $\mu g \cdot min/mL$, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,000 $\mu g \cdot min/mL$ del compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, en el pasma del sujeto. Sin embargo, aunque se utilizaron los índices de dosificación ejemplificados en estudios controlados, las dosificaciones administradas del ingrediente farmacéutico activo en un sujeto pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo de masa corporal del sujeto, incluyendo de aproximadamente 0.01 miligramos/kilogramo a aproximadamente 25 miligramos/kilogramo, de aproximadamente

163

0.01 miligramos/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo, o de aproximadamente 0.01 miligramos/kilogramo a aproximadamente 1, 2, 3, 4, o 5 miligramos/kilogramo.

Se proporcionan regímenes de tratamiento y los métodos para el tratamiento de un sujeto con un compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos. En algunas modalidades, los métodos para el tratamiento de cáncer y/o para la inhibición de angiogénesis en un sujeto incluyen administrar una formulación de un compuesto de la fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, una, dos, tres, cuatro o más veces al día. En algunas modalidades, la administración de estas formulaciones incluye ciclos de tratamiento de administración de estas formulaciones diariamente durante 7, 14, 21, o 28 días, seguidos por 7 o 14 días sin la administración de la formulación. En otras modalidades, el ciclo de tratamiento incluye la administración de la formulación diariamente durante 7 días, seguidos por 7 días sin la administración del compuesto. En algunas modalidades, el ciclo de tratamiento se repite una o más veces.

Como se observa anteriormente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I se puede utilizar para el tratamiento de diferentes cánceres en un sujeto. En algunas modalidades, el cáncer que se va a tratar incluye, pero no se limita a, cánceres de vejiga, mama, cerebro, carcinoma, leucemia linfóide

169

crónica, leucemia mielógena crónica, colo-rectal, gástrico, estromal
gastrointestinal, glioma, linfoma, melanoma, mieloma múltiple,
enfermedad mielo-proliferativa, neuroendocrina, pulmonar no
microcelular, pulmonar microcelular, pancreático, de próstata, de
5 células renales, leucemia mielógena microcelular aguda, sarcomas, y
de tiroides.

En cualquier formulación, método, o empaque de la presente
invención, se contempla que, en donde se proporcionen cápsulas de
esta manera, también se pueden proporcionar tabletas, y en donde
10 se proporcionen tabletas de esa manera, también se pueden
proporcionar cápsulas. Cuando se proporcionen tabletas y/o
cápsulas de esta manera, también se pueden proporcionar pastillas
y/o grageas.

Un experto en la materia se dará cuenta fácilmente de que
15 todos los intervalos discutidos pueden describir, y necesariamente
también describen, todos los sub-intervalos en los mismos para
todos los propósitos, y que todos estos sub-intervalos también
forman parte de esta invención. Se puede reconocer fácilmente que
cualquier intervalo enlistado describe suficientemente y hace posible
20 que el mismo intervalo sea descompuesto en cuando menos mitades,
tercios, cuartos, quintos, décimos, etc., iguales. Como un ejemplo no
limitante, cada intervalo discutido en la presente se puede
descomponer fácilmente en un tercio inferior, un tercio medio, y un
tercio superior, etc.

25 Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes

165

expedidas, y otros documentos referidos en esta memoria descriptiva, se incorporan a la presente como referencia, como si cada publicación, solicitud de patente, patente expedida, u otro documento individual fuera específicamente e individualmente
5 indicado como incorporado por referencia en su totalidad. Las definiciones que están contenidas en el texto incorporado como referencia se excluyen hasta el grado en que contradigan a las definiciones de esta divulgación.

Las presentes modalidades, descritas así en términos
10 generales, se entenderán 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.

Experimental

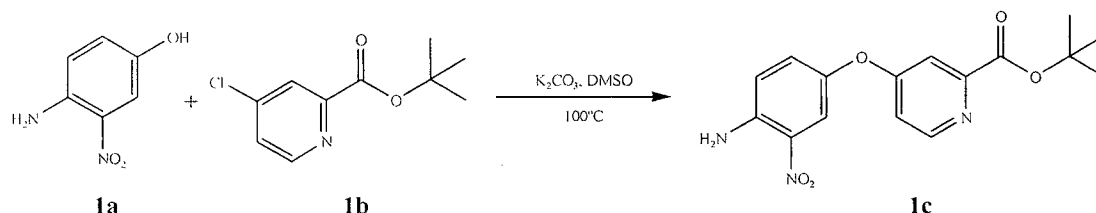
La nomenclatura para los compuestos se proporcionó utilizando
15 el software ACD Name versión 5.07 (Noviembre 14, 2001) disponible en Advanced Chemistry Development, Inc., el software marca ChemInnovation NamExpert + Nomenclator^{MR} disponible en ChemInnovation Software, Inc., y el AutoNom versión 2.2 disponible en el paquete de software ChemOffice® Ultra versión 7.0 disponible
20 en CambridgeSoft Corporation (Cambridge, MA). Algunos de los compuestos y materiales de partida se nombraron utilizando la nomenclatura estándar de IUPAC.

Diferentes materiales de partida se pueden obtener en las fuentes comerciales, y se pueden preparar mediante los métodos
25 conocidos por un experto en este campo.

EJEMPLO 1: Síntesis de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina (Fórmula I).

Paso 1

5



10

Un matraz de tres cuellos, de 500 mililitros, se adaptó con un agitador mecánico, y se cargó con K_2CO_3 (4.15 gramos, 30 milimoles). El recipiente se selló, se evacuó, y se secó con flama. El aparato se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se purgó con argón. Al matraz de la reacción se le agregó el 4-amino-3-nitro-fenol **1a** (3.08 gramos, 20 milimoles), 4-cloro-piridin-2-carboxilato de terbutilo **1b** (5.2 gramos, 24 milimoles), y sulfóxido de dimetilo seco (30 mililitros). La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se calentó a $100^\circ C$ durante aproximadamente 14 horas. La reacción se vertió sobre un regulador de fosfato helado (pH = 7) y el matraz de la reacción se enjuagó bien con metil-terbutil-éter y agua. La mezcla bifásica combinada se filtró a través de Celite (cojín de >2 centímetros). Las capas se dividieron y se separaron, y la fase acuosa se extrajo con metil-terbutil-éter (100 mililitros, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mililitros, 5

15

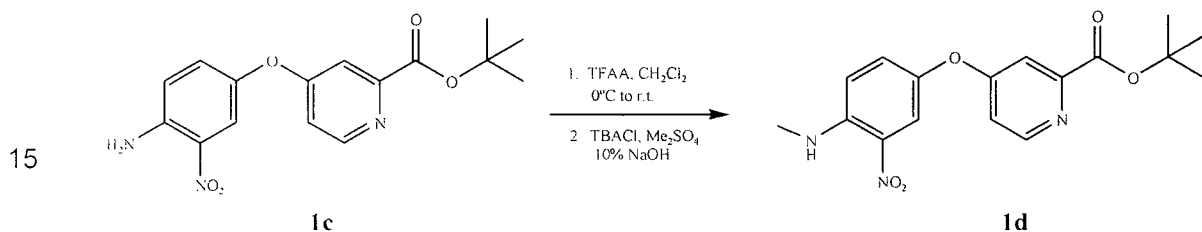
20

25

167

veces), se secaron (MgSO_4), y se evaporaron. El residuo crudo se adsorbió sobre SiO_2 , y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (4:1, 2:1, 1:1 de hexanos/ EtOAc), para proporcionar 4.92 gramos (14.9 milimoles, rendimiento del 74 por ciento) del **1c** como un sólido color amarillo-café. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J = 2.8, 5.8$, Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 6.15 (br s, 2 H), 1.62 (s, 9 H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 164.0, 151.8, 151.5, 143.4, 143.2, 131.5, 129.8, 121.0, 118.0, 114.2, 113.1, 83.0, 28.4; p.f. 163-166°C.

Paso 2



A una solución del **1c** (5.62 gramos, 17 milimoles) en CH_2Cl_2 (85 mililitros) a 0°C se le agregó TFAA (2.4 mililitros, 3.6 gramos, 17 milimoles). Entonces se removió el baño de enfriamiento y la reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió a 0°C, y se agregaron TBACl (2.5 gramos, 8.5 milimoles), Me_2SO_4 (3.2 mililitros, 4.3 gramos, 34 milimoles), y NaOH al 10 por ciento (34 mililitros). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua, y las capas resultantes se dividieron y se

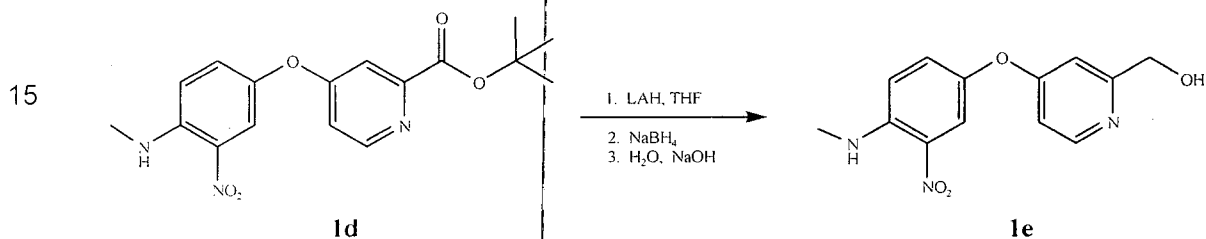
20

25

168

separaron. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mililitros, 3 veces), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mililitros, 2 veces), se secaron (MgSO_4), y se evaporaron. El residuo crudo se adsorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 de hexanos/ EtOAc), para dar 4.5 gramos (13.0 milimoles, 76 por ciento) del **1d** como un sólido color amarillo-naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.04 (br d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.25 (app dd, $J = 2.8$, 9.1 Hz, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 3.04 (d, $J = 4.9$ Hz, 3 H), 1.59 (s, 9 H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 164.1, 151.5, 144.7, 142.1, 130.4, 118.8, 115.5, 114.1, 112.9, 82.9, 30.4, 28.5; p.f. 187-189°C.

Paso 3



Un matraz de fondo redondo, de tres cuellos, de 500 mililitros, secado con flama, y purgado con N_2 se cargó con LAH (3.0 gramos, 75 milimoles) y tetrahidrofurano seco (240 mililitros). La suspensión resultante se enfrió a 0°C, y se agregó lentamente el **1d** (20.7 gramos, 60 milimoles), mientras que se mantenía la temperatura interna de la reacción debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NaBH_4 (2.27 gramos, 60 milimoles), y la

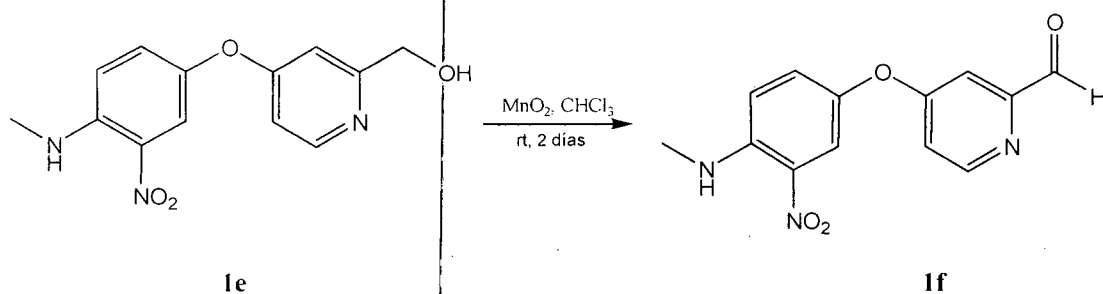
20

25

16a

mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. Después de que se juzgó que la reacción estaba completa, la mezcla de reacción se trató con la adición por goteo sucesiva de agua (3 mililitros), NaOH al 15 por ciento (3 mililitros), y agua (9 mililitros). La mezcla resultante se filtró a través de Celite, y los sólidos restantes se lavaron con EtOAc y MeOH. Las porciones orgánicas combinadas se evaporaron, y el residuo crudo resultante se adsorbió sobre SiO_2 y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (97:3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), para proporcionar 7.63 gramos (27.7 milimoles, 46 por ciento) de un sólido color rojo-naranja como el **1e**. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.05 (br s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.75$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 2.75$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 9.35$ Hz, 1 H), 6.75 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.07 (d, $J = 5.23$ Hz, 3 H).

15 Paso 4

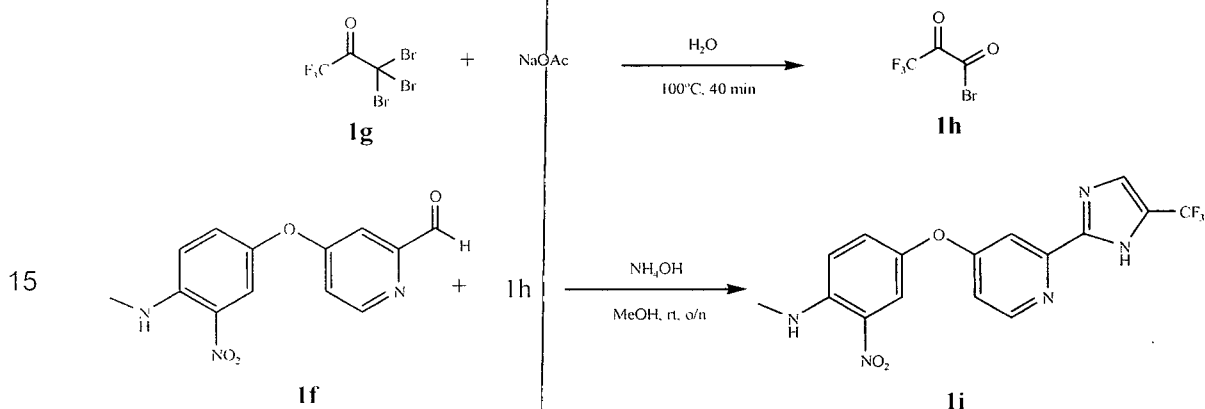


Un matraz de fondo redondo, de 100 mililitros, se cargó con el **1e** (1.38 gramos, 5.0 milimoles), MnO_2 (6.52 gramos, 75 milimoles), y CHCl_3 (20 mililitros). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y los sólidos restantes se lavaron sucesivamente con CHCl_3 y

25

170

EtOH. Las porciones orgánicas combinadas se evaporaron, se absorbieron sobre gel de sílice, y se purificaron mediante cromatografía por evaporación instantánea (98:2 de CH₂Cl₂/MeOH), para dar 790 miligramos (2.89 milimoles, 58 por ciento) de un sólido color naranja como el **1f**. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1 H), 8.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J* = 2.48 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 2.47, 5.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J* = 9.35 Hz, 1 H), 3.08 (d, *J* = 5.23 Hz, 3 H).

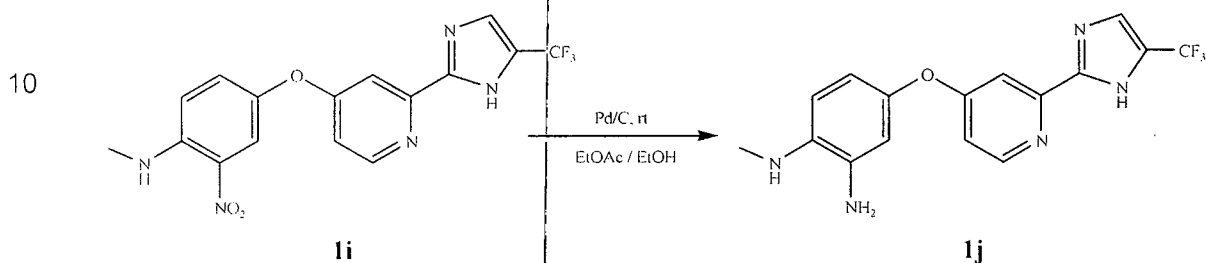
10 **Paso 5**

20 Se agregó 1 gramo de cetona (Lancaster, 25.75 mililitros, 136.5 milimoles) a una solución de acetato de sodio (NaOAc) (22.4 gramos, 273 milimoles) en H₂O (60 mililitros), y la solución resultante se calentó a 100°C durante 10 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución del **1h** se agregó a una suspensión del **1f** (25 gramos, 91 milimoles) en NH₄OH (150 mililitros) y MeOH (450 mililitros). La mezcla resultante se agitó a

25 temperatura ambiente durante la noche. La TLC (95:5 de

M

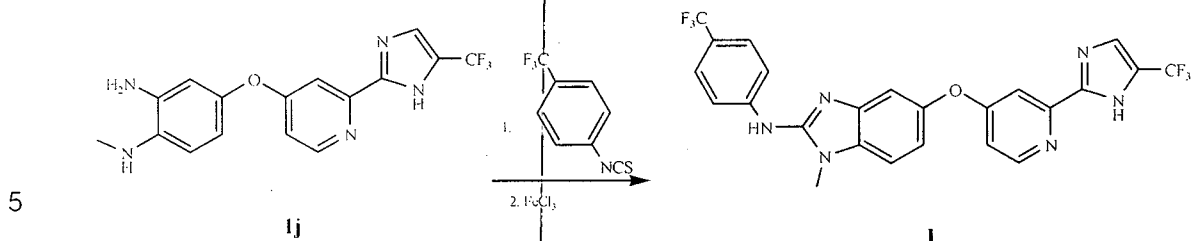
CH₂Cl₂/MeOH) mostró el consumo completo del **1f**. El producto crudo se concentró hasta obtener una pasta acuosa, y se dividió con Na₂CO₃ saturado y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂, y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se
5 secaron con MgSO₄, y se concentraron, para dar 31.6 gramos del **1i** (83 milimoles) como un sólido color naranja (rendimiento del 91 por ciento). No se requirió mayor purificación.

Paso 6

Una pasta del **1i** (45.76 gramos, 120 milimoles) en MeOH (220
15 mililitros) y EtOAc (200 mililitros), se salpicó con N₂ durante 20 minutos, y entonces se cargó con una suspensión de Pd/C al 10 por ciento (12.77 gramos, 120 milimoles) en MeOH (60 mililitros). La reacción se purgó con H₂ y se mantuvo bajo una atmósfera de H₂ durante 2 días. La reacción se filtró a través de un cojín de Celite, y
20 los sólidos recolectados se lavaron sucesivamente con MeOH y EtOAc. Los filtrados orgánicos combinados se evaporaron, y el sólido resultante se destiló azeotrópicamente con CH₂Cl₂ y se secó durante la noche, al vacío, para dar 40.17 gramos (115 milimoles) del **1j** como un polvo bronceado (rendimiento del 96 por ciento). LCMS *m/z*
25 336.1 (MH⁺), *t_R* = 1.81 minutos.

172

Paso 7



El isotiocianato de 4-(trifluoro-metil)-fenilo (23.37 gramos, 115 milimoles) se agregó a una solución en agitación del **1j** (40.17 gramos, 115 milimoles) en MeOH (460 mililitros) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que se juzgó que la reacción estaba completa, se agregó una solución de FeCl₃ (20.52 gramos, 126.5 milimoles) en MeOH (50 mililitros) a la reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se agregó a un embudo de separación de 3 litros conteniendo EtOAc (750 mililitros) y agua (750 mililitros). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (se guardó la fase acuosa). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua, y salmuera, entonces se secaron (MgSO₄), y se concentraron. La fase acuosa guardada se hizo básica (pH = 10) mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, y la pasta acuosa resultante se agregó a un embudo de separación de 3 litros conteniendo EtOAc (500 mililitros). La mezcla se agitó, y la emulsión resultante se filtró a través de un papel filtro, y las capas entonces se separaron, y la fase acuosa se extrajo con

123

EtOAc (500 mililitros, 2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, entonces se secaron (MgSO_4), se agregaron al material previamente extraído, y se concentraron. El producto combinado se trituró con CH_2Cl_2 (500 mililitros), se adsorbió sobre SiO_2 , y se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea. Una trituración final del material con CH_2Cl_2 produjo el compuesto de la fórmula I como un sólido blanco puro. LCMS m/z 519.1 (MH^+); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.38 (app d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 2.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H); LCMS m/z = 519.0, t_R = 2.57 minutos (MH^+); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$: C 55.6, H 3.11, N 16.21; Encontrado: C 55.81, H 3.43, N 16.42; p.f.: 217 – 220°C (descomposición).

EJEMPLO 2: Solubilidad en agua del ingrediente farmacéutico activo

La solubilidad en agua del compuesto de la fórmula I se evaluó como una función del pH. La solubilidad del compuesto de la fórmula I se determinó utilizando el método de matraz de agitación. Se prepararon las siguientes soluciones acuosas de ácido clorhídrico (HCl): 100, 33.3, 11.1, 3.7, 1.2, 0.4, y 0 mM. Se prepararon las siguientes soluciones acuosas de hidróxido de sodio (NaOH): 1.2 y 0.4 mM. La concentración iónica de cada una de estas soluciones se ajustó a 0.15 utilizando cloruro de potasio. Se agregaron cantidades

MM

excesivas del compuesto de la fórmula I a una alícuota de 1 mililitro de cada una de las soluciones anteriores en tubos de polipropileno de 1.5 mililitros. Los tubos se agitaron a temperatura ambiente durante 5 días antes del análisis. En el día del análisis, los tubos se centrifugaron a 15,000 revoluciones por minuto (rpm) utilizando un microcentrífugo a 22°C durante 20 minutos. La concentración del compuesto de la fórmula I en el sobrenadante se midió mediante HPLC. El pH del sobrenadante se midió utilizando un medidor de pH Orion, el cual se calibró antes de usarse.

La solubilidad en agua del compuesto a diferentes pHs se enlista en la siguiente Tabla 1. Como se muestra, la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina es prácticamente insoluble en agua.

Tabla 1

Solubilidad en agua del ingrediente farmacéutico activo como una función del pH

pH	Solubilidad (mg/mL)
1.36	0.7094
2.19	0.1253
3.75	0.0019
5.78	0.0004

pH	Solubilidad (mg/mL)
10.13	0.0003
11.00	0.0003

5

EJEMPLO 3: Preparación de sales del compuesto de la fórmula I

El compuesto de la fórmula I se preparó como se describe en el Ejemplo 1. El ácido clorhídrico (HCl), hidróxido de sodio (NaOH), ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico, ácido etan-sulfónico, ácido maleico, ácido metan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido fosfórico, y ácido sulfúrico fueron todos de grado del Formulario Nacional de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP-NF) o de grado ACS.

La conversión del compuesto de la fórmula I hasta diferentes formas de sal se llevó a cabo por medio de una reacción de ácido-base en un medio líquido orgánico, seguida por una evaporación lenta del solvente orgánico, excepto por las sales de mesilato, esilato, y maleato, las cuales se prepararon como se describe en el Ejemplo 6, más adelante. Se disolvió una cantidad exactamente medida del compuesto de la fórmula I (443.4 miligramos) en un total de 8.39 mililitros de una mezcla de solventes compuesta de 7.39 mililitros de acetona y 1 mililitro de metanol. Se colocaron alícuotas de 0.567 mililitros de esta solución en tubos de polipropileno de 1.5

170

mililitros, para proporcionar 30 miligramos del compuesto sólido de la fórmula I al secarse. Los tubos que contenían el compuesto de la fórmula I se dejaron durante la noche en la campana de vapor químico para secarse al aire. Se agregaron cantidades equimolares de los ácidos cognados respectivos a los frascos a partir de soluciones en acetonitrilo (ACN) de los ácidos (1 mililitro de soluciones de ácido 57.86 mM). Las suspensiones de sal convertidas resultantes se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, las suspensiones de sal se disolvieron mediante la adición de 0.5 mililitros de metanol, se agitaron durante 1 hora, y se dejaron secar al aire en la campana de vapor químico. Después de secarse, los materiales de sal sólidos se sometieron a examen microscópico y a la prueba de solubilidad en agua. El examen microscópico se llevó a cabo con un microscopio de luz polarizada para evaluar la naturaleza cristalina de los materiales. Los estudios de solubilidad de las sales se llevaron a cabo mediante la adición de un exceso de material de sal sólido a 1 mililitro de agua desionizada en tubos de polipropileno de 1.5 mililitros, y agitando durante 48 horas a temperatura ambiente. Los tubos entonces se centrifugaron a 15,000 revoluciones por minuto durante 20 minutos a 22°C en un microcentrifugo. Se midieron las concentraciones de las diferentes sales en el sobrenadante mediante HPLC, y se midió y se registró el pH de cada una. Luego se desechó el sobrenadante, y los gránulos se volvieron a suspender en agua desionizada para otra determinación de solubilidad.

Los análisis de HPLC se llevaron a cabo utilizando un Módulo de Separación Waters Alliance^{MR} 2695 equipado con un Detector de Arreglo de Diodo Waters 2996. La separación se llevó a cabo utilizando una columna de HPLC en fase inversa Synergi Hidro-RP C 18 de 4.6 x 150 milímetros, a una temperatura de 35°C. Las condiciones de la fase móvil consistieron en ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento (TFA) en agua (Solvente A) y ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento en ACN (Solvente B). El flujo se mantuvo a 1 mililitro/minuto con la elución en gradiente lineal mostrada en la Tabla 2.

Tabla 2**Gradiente de Solvente en HPLC**

Tiempo (min.)	% Solvente A	% Solvente B
0	95	5
40	40	60
45	95	5
50	95	5

Los análisis cuantitativos del compuesto de la fórmula I se llevaron a cabo a una longitud de onda de 254 nanómetros, utilizando una curva estándar externa.

En un intento por aumentar la solubilidad en agua y la

128

velocidad de disolución del compuesto de la fórmula I, se rastrearon diez ácidos para determinar su capacidad para formar sales con la base libre del compuesto de la fórmula I. Los ácidos incluyeron ácidos relativamente débiles, tales como los ácidos acético y láctico. También incluyeron ácidos fuertes, tales como los ácidos sulfúrico, clorhídrico, toluen-sulfónico y metan-sulfónico, como se muestran en la Tabla 3.

Se evaluó microscópicamente la naturaleza cristalina de cada una de las sales recolectadas utilizando un microscopio de luz polarizada. Como se muestra en la Tabla 3, el examen microscópico de las sales recolectadas indicó que algunas sales eran cristalinas, y que las otras eran mezclas de fases cristalina y amorfa. Cuando las sales se evaluaron para determinar su solubilidad en agua en equilibrio, exhibieron bajos niveles de solubilidad y un bajo pH de las soluciones saturadas. Dada la naturaleza muy débilmente básica del compuesto de la fórmula I, se asumió que las sales se disociaban en medios acuosos, y en su mayor parte se revertían hasta la base libre y a los contra-iones de ácido libre respectivos durante el proceso de equilibrio. Los sólidos residuales en estas suspensiones acuosas, por consiguiente, se recolectaron, y su solubilidad en agua se evaluó en agua desionizada recién agregada. Como se muestra en la Tabla 3, la solubilidad obtenida es consistente con aquélla de la base libre, confirmando que las sales se revirtieron de regreso hasta la base libre después de su contacto con agua. El comportamiento observado de las sales del compuesto de la fórmula I no es inesperado, dada la

MA

débil basicidad y la baja solubilidad en agua intrínseca del compuesto. Una inspección más cercana del perfil de solubilidad en el pH del compuesto de la fórmula I de la Tabla 1, revela que el compuesto no alcanzó la máxima solubilidad, inclusive al pH más bajo probado, es decir, a un pH de 1.36. Esto indica que el pH de una solución saturada de una sal de la fórmula I es más bajo que 1.36. Se sabe que las sales que requieren de un pH bajo para obtener una solución saturada son inestables y que se revierten de regreso hasta la base libre cuando se ponen en contacto con medios acuosos (Serajuddin A.T.M. y Pudipeddi M. *Salt Selection Strategies*. En *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*. Stahl P.H. y Wernauth C.G. (Editores). 2002, Wiley-VCH).

Tabla 3**Sales del Compuesto de la Fórmula I**

Sal	Cristalinidad ¹	Solubilidad ² (mg/mL)	pH ³	Solubilidad del Sólido Residual ⁴ (mg/mL)
Base Libre	Cristalino	0.004	5.235	0.009
Acetato	Cristalino	0.006	3.892	0.002
Tosilato	Mezcla	0.011	2.91	0.006
Succinato	Cristalino	0.018	2.552	0.003

140

Sal	Cristalinidad ¹	Solubilidad ² (mg/mL)	pH ³	Solubilidad del
				Sólido Residual ⁴ (mg/mL)
Lactato	Cristalino	0.058	2.668	0.004
Malato	Mezcla	0.092	2.918	0.001
Sulfato	Mezcla	0.096	2.517	0.021
Maleato	Mezcla	0.096	2.415	0.017
Citrato	Mezcla	0.155	2.405	0.006
Clorhidrato	Cristalino	0.457	2.079	0.010
Metan- sulfonato	Cristalino	0.774	1.992	0.004

¹ La cristalinidad se evaluó mediante el microscopio de luz polarizada;

² Solubilidad en agua de las sales recolectadas a partir del solvente orgánico;

³ pH de las soluciones acuosas saturadas;

⁴ Solubilidad en agua de los sólidos residuales recolectados a partir de las soluciones acuosas saturadas.

181

EJEMPLO 4: Formulaciones de dosificación sólida en cápsula

El ingrediente farmacéutico activo, una base débil, exhibe una mayor solubilidad en agua a medida que se disminuye el pH del medio. Por consiguiente, se puede mejorar la solubilidad en agua del ingrediente farmacéutico activo a través de su conversión hasta una forma de sal ácida. Se seleccionaron dos ácidos, es decir, ácido clorhídrico y ácido metan-sulfónico, como los ácidos prototípicos para convertir la base libre del ingrediente farmacéutico activo hasta sus formas de sal.

El compuesto de la fórmula I se preparó como se describe en el Ejemplo 1. Se seleccionaron el succinato de d- α -tocoferil-polietilenglicol 1000 (TPGS; Eastman Chemicals), Gelucire 44/14 (Gattefosse), Poloxámero 188 (Pluronic F-68; Sigma Chemicals), y estearato de Polioxilo 40 (Myrj 52-S, Uniqema) como los tensoactivos para auxiliar como agentes humectantes y mejoradores de la solubilidad en agua para la base libre del ingrediente farmacéutico activo. Estos tensoactivos se seleccionaron debido a que tienen valores de balance hidrofílico-lipofílico más altos, y son sólidos a las temperaturas ambientales. Se seleccionaron crospovidona (BASF), glicolato de almidón de sodio, y Almidón 1500 (Colorcon) como los desintegrantes potenciales. Se utilizaron Avicel PH 101 (FMC), Povidona K30 (BASF), y sílice vaporizado (Degussa Corporation) como un agente de volumen, un aglutinante, y un derrapante, respectivamente. El PEG 8000, el ácido oleico, el ácido metan-sulfónico, el ácido clorhídrico, y la acetona se utilizaron tal como

182

fueron recibidos.

Preparación de la Formulación

Las formulaciones se prepararon utilizando tres planteamientos: (1) mediante el empleo directo de una forma de sal cosechada de la fórmula, (2) utilizando mejoradores de solubilidad acoplados con la formación de sal *in situ*, y (3) utilizando solamente mejoradores de solubilidad. Las formulaciones preparadas empleando estos planteamientos se resumen en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

1. Uso de la formación de sal cosechada e *in situ* para preparar diferentes formulaciones.

Tabla 4

Formulaciones Empleando Diferentes Procesos de Formación de Sales

Ingredientes	Composición, %, peso/peso				
	#1	#2	#3	#4	#5
API (base libre)	27.15	27.14	23.48	22.99	23.89
Acetona ¹	250	250	0	0	0
HCl al 37%	9.10	0	0	24.45	5.43
Ácido metan-sulfónico	0	9.05	23.53	0	0

Ingredientes	Composición, %, peso/peso				
	#1	#2	#3	#4	#5
PEG 8000	0	0	0	0	41.27
Avicel PH101	21.67	21.80	18.35	18.18	0
Poloxámero 188	36.09	36.14	30.62	30.56	18.19
TPGS	4.60	4.54	4.01	3.82	9.41
Sílice vaporizada	1.39	1.32	0	0	1.81
TOTAL	100	100	100	100	100
Peso de relleno de cápsula, mg	368	368	425	435	419
Dosis de API objetivo, mg	100	100	100	100	100

Auxiliar farmacéutico, se remueve después de la preparación.

Las Formulaciones #1 y #2 de la Tabla 4, las cuales emplearon las formas de sal cosechadas (es decir, previamente aisladas); se prepararon como sigue:

3 gramos del ingrediente farmacéutico activo se disolvieron en 25 gramos de acetona, y se mezclaron con ya sea 1 gramo de HCl al 37 por ciento, o bien 1 gramo de ácido

164

metan-sulfónico (aproximadamente el doble de la proporción equimolar al ingrediente farmacéutico activo). La solución amarilla transparente así formada se apartó sin alterarse durante varias horas, hasta que se precipitó completamente la forma de sal del ingrediente farmacéutico activo a partir de la solución. El precipitado se recolectó mediante filtración y se secó. La forma de sal se mezcló con el resto de los excipientes (excepto la sílice vaporizada), y se granuló húmeda con aproximadamente 1.5 mililitros de agua en una moledora. Entonces la granulación se secó en una campana de flujo laminar a temperatura ambiente durante más de 24 horas. La granulación seca se mezcló con la sílice vaporizada en la moledora. La granulación resultante se almacenó en un frasco de vidrio de cintilación de 10 mililitros hasta que fue necesaria para su uso adicional. Se rellenaron aproximadamente 368 miligramos de la granulación (es decir, equivalentes a una dosis de 100 miligramos de la base libre del ingrediente farmacéutico activo) en cápsulas de gelatina dura tamaño 00.

Las Formulaciones #3 y #4 de la Tabla 4, las cuales son formas de sal preparadas in situ, se prepararon como sigue: 3 gramos del ingrediente farmacéutico activo se mezclaron completamente ya sea con aproximadamente 3 gramos de HCl al 37 por ciento, o bien con aproximadamente 3 gramos de ácido metan-sulfónico (aproximadamente seis veces la proporción equimolar al ingrediente farmacéutico activo), utilizando una espátula para formar una pasta homogénea. La pasta se apartó durante la noche. La pasta se mezcló

185

con los otros excipientes, y se granuló con aproximadamente 1.5 mililitros de agua en una moladora. La granulación resultante se secó y se almacenó en un frasco de vidrio de cintilación de 10 mililitros hasta que fue necesaria para su uso adicional. Se
5 rellenaron aproximadamente 435 miligramos de la granulación (es decir, equivalentes a una dosis de 100 miligramos de la base libre del ingrediente farmacéutico activo) en cápsulas de gelatina dura tamaño 00.

La Formulación #5 de la Tabla 4 se preparó con la sal de
10 *clorhidrato in situ como sigue:* El ingrediente farmacéutico activo se mezcló con el PEG 8000 a aproximadamente 60°C para formar una pasta. La pasta se mezcló con una solución de HCl al 37 por ciento. Se agregaron el Poloxámero 188 y TPGS a la fusión caliente, y se mezclaron completamente hasta que se formó una masa fundida
15 homogénea. La masa fundida se extendió sobre una lámina de aluminio como hojas delgadas, y se dejó enfriar. Las hojas se cortaron, se molieron en una moladora, y se mezclaron con sílice vaporizada para formar gránulos. Se rellenaron aproximadamente
20 420 miligramos de los gránulos (es decir, equivalentes a una dosis de 100 miligramos de la base libre del ingrediente farmacéutico activo) en cápsulas de gelatina dura tamaño 00.

2. Ejemplos Comparativos: Granulación húmeda con tensoactivos como mejoradores de la solubilidad.

Tabla 5

Formulaciones Utilizando Mejoradores de Solubilidad

Ingredientes	Composición, %, peso/peso		
	#6	#7	#8
Base libre de API	11.4	12.8	20
PEG 8000	38.6	49.4	0
Gelucire 44/14	0	0	39.7
Estearato Polioxilo 40	30.6	0	0
TPGS	0	9.9	0
Glicolato de almidón de sodio	0	20	0
Crospovidona	15.5	0	40.3
Ácido oleico	0	7.9	0
PVP K30	3.9	0	0
TOTAL	100	100	100
Peso de relleno de cápsula, mg	877	781	500
Dosis de API objetivo, mg	100	100	100

187

Los Prototipos de Formulación #6, #7, y #8 de la Tabla 5 se prepararon como sigue:

Todos los ingredientes designados para cada prototipo de formulación se mezclaron y se granularon en una moledora utilizando de 2 a 2.5 mililitros de agua. La granulación se secó y se relleno en cápsulas de gelatina dura tamaño 00, e tal manera que cada cápsula contuvo 100 miligramos de la base libre del ingrediente farmacéutico activo.

10 Metodología de Disolución

La prueba de disolución se llevó a cabo en 900 mililitros de fluido gástrico simulado (SGF) a $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, utilizando un aparato de disolución USP tipo 2. La prueba de disolución se llevó a cabo a una velocidad de rotación de la paleta de 100 revoluciones por minuto. Se utilizaron hundidores para impedir que flotaran las cápsulas. Se retiraron muestras de aproximadamente 2.5 mililitros a través de un filtro grueso en línea a intervalos de 15, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos. Las muestras se filtraron adicionalmente a través de filtros de disco de 0.45 micras, y se ensayaron empleando un procedimiento de HPLC. Los perfiles de disolución de las formulaciones preparadas empleando los tres planteamientos se resumen en la Tabla 6.

168

Tabla 6

**Perfiles de Disolución del Ingrediente Farmacéutico Activo a
partir de las Formulaciones de Cápsula en el Medio SGF**

Tiempo, min	% de Ingrediente Farmacéutico Activo liberado							
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
15	74.1	68.3	94.6	81.5	96.6	53.3	61.9	7.9
30	90.4	91.3	100.3	96.9	99.9	66.4	83.3	17.4
45	99.7	96.8	99.4	98.6	99.6	70.7	93.2	27.0
60	99.8	99.7	99.0	102.0	99.9	72.9	97.6	34.9
90	100	100	100	100	100	75.1	100	43.8

Las Formulaciones #1 a 5 se prepararon utilizando mejoradores de solubilidad y el planteamiento de formación de sal in situ.

Las Formulaciones #6 a 8 se prepararon empleando el planteamiento de mejoradores de solubilidad solamente.

En un planteamiento que acopla los mejoradores de solubilidad con el planteamiento de formación de sal *in situ*, se logró la formación de sal ya sea mediante la disolución de tanto el ingrediente farmacéutico activo como un ácido en un solvente adecuado, por ejemplo acetona o PEG 8000 fundido (por ejemplo, #1, #2, y #5), y cosechando la sal que se precipita hacia fuera de la

189

solución para un procesamiento adicional, o bien mediante la mezcla directa de ambos componentes juntos en el ácido, y granulando en húmedo la mezcla con un fluido de granulación (por ejemplo, #3 y #4). Los resultados sugieren que los perfiles de disolución no fueron influenciados por el tipo o por la proporción equimolar de ácido utilizada (ácido clorhídrico contra ácido metan-sulfónico), o bien por el método o el proceso empleado en la generación de la sal *in situ* (precipitación de solvente contra granulación directa en la presencia de un ácido), para preparar los gránulos. La cápsula resultante proporcionó una disolución muy rápida, es decir, se liberó ≥ 90 por ciento de ingrediente farmacéutico activo a partir de las cápsulas en ≤ 30 minutos. En contraste, las formulaciones preparadas empleando el planteamiento de los mejoradores de solubilidad solos (por ejemplo, #6, #7, y #8) proporcionaron una disolución menos que óptima a partir de las cápsulas.

**Ejemplo 5: Formulaciones de Dosificación Sólidas en
Tabletas y Cápsulas**

Método 1: Granulación Húmeda

En los métodos de granulación húmeda, se mezclan el ingrediente farmacéutico activo y un ácido en una proporción molar de 1:1 a 1:6, con o sin agua desionizada, en una mezcladora, para formar el fluido de granulación. Entonces los otros ingredientes inactivos se granularon en húmedo utilizando el fluido de granulación. La mezcla húmeda resultante se seca y se muele para dar gránulos uniformes. Se pueden agregar excipientes adicionales a

100

los gránulos para producir una mezcla final. La mezcla final se rellena en cápsulas de gelatina o de HPMC de dos piezas. La mezcla final se puede comprimir opcionalmente en tabletas. La tableta o cápsula se puede recubrir adicionalmente para modificar su perfil de liberación, para mejorar su apariencia/sabor, y/o para proteger al producto del medio ambiente de almacenamiento.

Formulación 9

El glicolato de almidón de sodio, el poloxámero 188, y la celulosa microcristalina se mezclan en seco en un granulador Key International KG5. El ingrediente farmacéutico activo se disuelve en ácido clorhídrico al 5 por ciento en un vaso de precipitados de vidrio, y se transfiere al KG5 como el fluido de granulación. La granulación se mezcla a una velocidad de la hélice de 400 revoluciones por minuto y a una velocidad de la picadora de 2,000 revoluciones por minuto durante 1 minuto. Los gránulos resultantes se secan en un horno a 40°C hasta que el contenido de humedad de la granulación es menor del 10 por ciento. Los gránulos formados se tamizan entonces a través de un tamiz de malla #20. Los gránulos tamizados se mezclan con celulosa microcristalina adicional y glicolato de almidón de sodio en una mezcladora en V durante 5 minutos. Se agregan dióxido de silicio y ácido esteárico a la mezcla, y se mezclan durante 3 minutos adicionales. La mezcla final se descarga entonces desde la mezcladora en V, y se comprime en tabletas utilizando una prensa Carver con una herramienta cóncava estándar redonda de media pulgada (1.27 cm).

101

Formulación de Gránulos

Ingrediente		% en peso/peso
API		12.5
Ácido clorhídrico		4.75
Glicolato de almidón de sodio		20.0
Poloxámero 188		10.0
Celulosa microcristalina		52.75
Total		100

Formulación de Tableta

Ingrediente		Cantidad por Tableta, mg
Formulación de gránulos		400 miligramos (Equivalentes a 50 miligramos de API)
Celulosa microcristalina		158 mg
Glicolato de almidón de sodio		20 mg

Ingrediente	Cantidad por Tableta, mg
Dióxido de silicio	10 mg
Ácido esteárico	12 mg
Peso total de la tableta	600 mg

Método 2: Granulación Húmeda

El ingrediente farmacéutico activo y los vehículos se mezclan en una mezcladora de alto esfuerzo cortante o en una mezcladora planetaria. Luego se agrega una solución ácida a la mezcla seca como el fluido de granulación. La mezcla húmeda resultante se puede secar entonces adicionalmente, y se muele para dar gránulos uniformes. Se pueden agregar excipientes adicionales a los gránulos para producir una mezcla final. Luego la mezcla final se rellena en una cápsula de gelatina o de HPMC de dos piezas. La mezcla final se puede comprimir alternativamente en una tableta. La tableta o cápsula se puede recubrir adicionalmente para modificar su perfil de liberación, para mejorar su apariencia/sabor, o para proteger al producto del medio ambiente de almacenamiento.

Formulación 10

El ingrediente farmacéutico activo, la crospovidona, el poloxámero 188, y la celulosa microcristalina se mezclan en seco en un granulador PMS de alta velocidad. Se agrega ácido metan-

sulfónico diluido a la mezcla seca para formar gránulos húmedos. Los gránulos húmedos resultantes se secan en una secadora de lecho fluido GPCG, y se muelen mediante un Comill, para alcanzar un intervalo de tamaños de partículas deseable. Los gránulos molidos se mezclan con glicolato de almidón de sodio en una mezcladora en V durante 5 minutos. Se agregan dióxido de silicio y estearato de magnesio a la mezcla, y se mezclan durante 3 minutos adicionales. La mezcla final se descarga desde la mezcladora en V, y los gránulos se rellenan en cápsulas de gelatina dura tamaño 00 utilizando una máquina de encapsulación MG2.

Formulación de Gránulos

Ingrediente	% en peso/peso
API	12.5
Ácido metan-sulfónico	9.5
Crospovidona	20.0
Poloxámero 188	10.0
Celulosa microcristalina	48
Total	100

Formulación de Cápsula

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
Formulación de gránulos	400 miligramos (Equivalentes a 50 miligramos de API)
Glicolato de almidón de sodio	20 mg
Dióxido de silicio	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Peso total de relleno de cápsula	440 mg

Método 3: Granulación húmeda

El ingrediente farmacéutico activo y un tensoactivo se disuelven en un solvente orgánico volátil para formar una solución. Se agrega un ácido a la solución para formar un fluido de granulación. Entonces se granulan en húmedo los vehículos farmacéuticos y otros ingredientes activos utilizando el fluido de granulación. Los gránulos resultantes se secan y se muelen para dar gránulos de tamaño uniforme. Se pueden agregar excipientes adicionales a los gránulos para producir una mezcla final. La mezcla final se puede rellenar en una cápsula de gelatina o de HPMC de dos

piezas. La mezcla final también se puede comprimir en una tableta. La tableta o cápsula se puede recubrir adicionalmente para modificar su perfil de liberación, para mejorar su apariencia/sabor, y/o para proteger al producto del medio ambiente de almacenamiento.

5 **Formulación 11**

El ingrediente farmacéutico activo y el poloxámero 188 se disuelven en acetona, y se agrega ácido sulfúrico para formar un fluido de granulación. Se mezclan en seco crospovidona y celulosa microcristalina en un procesador de un solo recipiente LB Bohle, y
10 entonces se granulan en húmedo utilizando el fluido de granulación. La granulación se seca en el procesador de un solo recipiente utilizando vacío y calor. Los gránulos resultantes se muelen utilizando un Comill para alcanzar el intervalo de tamaños de partículas deseable. Los gránulos molidos se mezclan entonces con
15 croscarmelosa de sodio en una mezcladora en V durante 5 minutos. Se agregan dióxido de silicio y estearato de magnesio a la mezcla, y se mezclan durante 3 minutos adicionales. La mezcla final se descarga de la mezcladora en V y se rellena en cápsulas de gelatina dura tamaño 00 utilizando una máquina de encapsulación MG2.

20

Formulación de Gránulos

Ingrediente		% en peso/peso
API		12.5

25

5

Ingrediente	% en peso/peso
Ácido sulfúrico	7.23
Crospovidona	20.0
Poloxámero 188	10.0
Celulosa microcristalina	50.27
Total	100

10

Formulación de Cápsula

15

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
Formulación de gránulos	400 miligramos (Equivalentes a 50 miligramos de API)
Croscarmelosa de sodio	20 mg
Dióxido de silicio	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Peso total de relleno de cápsula	440 mg

20

25

Método 4: Secado por aspersión

El ingrediente farmacéutico activo y un tensoactivo se disuelven en un solvente orgánico volátil. Se agrega un vehículo sólido a la solución para formar una suspensión, seguido por la adición de un ácido para formar una suspensión final para el secado por aspersión. Se pueden agregar excipientes adicionales a los gránulos secados por aspersión para producir una mezcla final. La mezcla final se puede rellenar en una cápsula de gelatina o de HPMC de dos piezas. La mezcla final también se puede comprimir en una tableta. La tableta o cápsula se puede recubrir adicionalmente para modificar su perfil de liberación, para mejorar su apariencia/sabor, y/o para proteger al producto del medio ambiente de almacenamiento.

Formulación 12

El ingrediente farmacéutico activo y el poloxámero 188 se disuelven en acetona para formar una solución. Se agregan crospovidona y celulosa microcristalina a la solución para formar una suspensión. Se agrega ácido sulfúrico a la suspensión, y la mezcla resultante se somete a una secadora por aspersión Niro. Los gránulos secados por aspersión resultantes se mezclan con Croscarmelosa de sodio en una mezcladora en V durante 5 minutos. Se agrega estearato de magnesio a la mezcla, y se mezcla durante 3 minutos adicionales. La mezcla final se descarga de la mezcladora en V y se rellena en una cápsula de gelatina dura tamaño 00 utilizando una máquina de encapsulación MG2.

100

Formulación Secada por Aspersión

Ingrediente	% en peso/peso
API	12.5
Ácido sulfúrico	7.23
Crospovidona	30.0
Poloxámero 188	10.0
Celulosa microcristalina	40.27
Total	100

Formulación de Cápsula

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
Formulación de gránulos	400 miligramos (Equivalentes a 50 miligramos de API)
Croscarmelosa de sodio	20 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Peso total de relleno de cápsula	430 mg

199

Método 5: Co-Precipitación

En los métodos de co-precipitación, El ingrediente farmacéutico activo y un tensoactivo se disuelven en un solvente orgánico volátil adecuado. Entonces se agregan a la solución un vehículo sólido insoluble y un ácido para inducir la co-precipitación *in situ* de una sal del ingrediente farmacéutico activo con el tensoactivo y el vehículo. Entonces se puede remover el solvente por evaporación o mediante otros métodos apropiados. El co-precipitado resultante se puede recolectar y se seca. Las partículas así obtenidas se muelen, se tamizan, y se rellenan en cápsulas duras de dos piezas. De una manera alternativa, estas formulaciones se pueden procesar adicionalmente a través de molienda, tamización, mezcla con otros excipientes, y compresión en una formulación de dosificación de tableta.

Formulación 13

El ingrediente farmacéutico activo y el poloxámero 188 se disuelven en acetona. Se agregan crospovidona y dióxido de silicio a la solución para formar una suspensión. Se agrega clorhidrato de cisteína a la suspensión, y la mezcla resultante se somete a un evaporador al vacío para remover el solvente. Entonces las partículas sólidas resultantes se muelen y se mezclan con la croscarmelosa de sodio en una mezcladora en V durante 5 minutos. Se agrega estearato de magnesio a la mezcla, y se mezcla durante 3 minutos adicionales. La mezcla final se descarga de la mezcladora en V y se rellena en una cápsula de HPMC utilizando un sistema

Llenador de cápsulas Torpac^{MR} Profill.**Formulación de Co-Precipitación**

Ingrediente		% en peso/peso
API		12.5
Clorhidrato de cisteína		13.0
Crospovidona		30.0
Poloxámero 188		10.0
Dióxido de silicio		34.5
Total		100

Formulación de Cápsula

Ingrediente		Cantidad por cápsula, mg
Formulación de gránulos		400 miligramos (Equivalentes a 50 miligramos de API)
Croscarmelosa de sodio		20 mg
Estearato de magnesio		10 mg

201

Ingrediente	Cantidad por cápsula, mg
Peso total de relleno de cápsula	430 mg

5

10

15

20

25

Hay cualquiera de un número de aparatos apropiados disponibles para asistir en la mezcla, extrusión, dimensionamiento, encapsulación, sellado, llenado, compresión, y otros procesos en la preparación de las formulaciones farmacéuticas. Diferentes tipos de cápsulas duras de dos piezas incluyen, pero no se limitan a, HGCs de dos piezas, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), y cápsulas de pululano natural. Todas estas cubiertas de cápsula pueden contener opacificantes, tales como talco y dióxido de titanio, y colorantes. En la presente se enlistan numerosos aparatos que se utilizaron en los procesos experimentales, pero no pretenden ser limitantes de ninguna manera, debido a que existen muchas marcas, modelos, y fabricantes diferentes en el establecimiento industrial. Por ejemplo, el equipo de mezcla puede incluir Mezcladoras en V PK, mezcladoras de volteo de cono, granuladores de lecho fluido disponibles en Glatt Air Techniques y Niro Pharma System, mezcladoras planetarias, y mezcladoras de listón. El equipo de extrusión de fusión caliente puede incluir las extrusoras de doble tornillo co-giratorias y contra-giratorias ZSE 18 HP; ZSE 27 HP; ZSE 40 HP; Micro 18; y Micro 27 disponibles en American Leistritz Extruder Corporation; 19/20 DN de un solo tornillo, y las extrusoras

702

de doble tornillo co-giratorias y contra-giratorias DSE 25 y DSE 35 de Brabender Measurement & Control Systems; y las Extrusoras Caleva Modelos 20, 40, y 100 disponibles en Caleva Process Solutions Ltd. El equipo de dimensionamiento puede incluir los

5 dimensionadores Comill disponibles en Quadro; los dimensionadores Hammermill disponibles en Fitzpatrick; los dimensionadores Oscillator disponibles con un número de vendedores. Máquinas llenadoras de cápsulas duras para rellenar una masa fundida, tales como QUALICAPS F-40-LIQFILsuper40, QUALICAPS F-80-

10 LIQFILsuper80, QUALICAPS F-120-LIQFILsuper120, QUALICAPS F-150-LIQFILsuper150, y la Máquina Llenadora y Selladora de Cápsulas Capsugel CFS 1000. Máquinas selladoras de cápsulas duras, tales como la QUALICAPS S-40 HICAPSEAL y la QUALICAPS S-100 HICAPSEAL. Las máquinas llenadoras de cápsulas duras para

15 rellenar polvos sólidos incluyen la MG de MG2, la GKF de Bosch, y la Zanasi de IMA. El equipo de prensa de tabletas disponible en Manesty, Fette, y Courtoy. El equipo de recubrimiento de tabletas disponible en Niro Pharma Systems, tal como SIROCCO®; MULTI-PROCESSOR®; MP-MICRO®; STREA-1®; y MP-1 MULTI-

20 PROCESSOR®, y Glatt tal como su granulador/secador/recubridor de lecho fluido.

Modificaciones Adicionales de las Formulaciones de Dosificación de Tabletetas

Las formas de dosificación de tabletetas también se pueden

25 recubrir para mejorar la apariencia, la elegancia, y/o el sabor. En

207

algunos casos, la tableta se recubre con un azúcar, polímero de celulosa, y/o polímero de poli-metacrilato. Algunos ejemplos de materiales de recubrimiento disponibles comercialmente están bajo los nombres comerciales OPADRY®, SURELEASE®, AQUACOAT®, y EUDRAGIT®. El material de recubrimiento puede contener además un agente colorante farmacéuticamente aceptable y/o un opacificante farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero no limitándose a, opacificantes tales como dióxido de titanio o talco. De una manera alternativa, la formulación de tableta se puede recubrir con gelatina, o se puede encapsular dentro de una vaina de gelatina. El material de vaina de gelatina puede contener además un agente colorante farmacéuticamente aceptable y/o un opacificante farmacéuticamente aceptable.

Ejemplo 6: Estabilidad, Caracterización, y Estudios Mórficos de las Sales

Se rastrearon además veinte ácidos para determinar su capacidad para formar sales con el ingrediente farmacéutico activo bajo condiciones diferentes de aquéllas descritas en el Ejemplo 3 anterior. Además se investigaron tres sales del ingrediente farmacéutico activo para determinar su estabilidad, propiedades químicas y fisicoquímicas, y morfología: mesilato, esilato, y maleato. La proporción del ácido a la base (ingrediente farmacéutico activo) en estas sales fue de 2:1 para las sales de mesilato y esilato, y de 1:1 para la sal de maleato. Las sales para estos estudios se prepararon como sigue.

209

Mesilato: Se agregaron lentamente dos equivalentes del ácido metan-sulfónico a 3 gramos del ingrediente farmacéutico activo en 20 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La suspensión resultante se equilibró durante dos horas antes de recolectar los sólidos mediante filtración. Los sólidos se secaron al vacío a 50°C.

Esilato: Se agregaron lentamente dos equivalentes del ácido etan-sulfónico a 3 gramos del ingrediente farmacéutico activo en 20 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La suspensión resultante se equilibró durante dos horas antes de recolectar los sólidos mediante filtración. Los sólidos se secaron al vacío a 50°C.

Maleato: Se agregó lentamente un equivalente del ácido maleico a 3 gramos del ingrediente farmacéutico activo en 20 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La suspensión resultante se equilibró durante dos horas antes de recolectar los sólidos mediante filtración. Los sólidos se secaron al vacío a 50°C.

Los instrumentos y las metodologías empleadas en estos estudios fueron como sigue.

Determinación de solubilidad

El exceso de sólidos se equilibró en cada solvente durante 24 horas a $25^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$. La concentración en el sobrenadante acuoso se midió mediante UV y HPLC, y las concentraciones en solventes orgánicos se midieron mediante gravimetría.

209

Disolución

Las mediciones de la velocidad de disolución intrínseca se llevaron a cabo en ensambles de dado VanKel de 0.5 centímetros cuadrados, y a una presión del gránulo de 1 tonelada. La disolución se midió utilizando un espectrofotómetro Cary 50 con una velocidad de agitación de 200 revoluciones por minuto. El medio de la solución se mantuvo a 37°C, y las mediciones se hicieron a 276 nanómetros.

Higroscopicidad

Las isotermas de sorción/desorción se midieron utilizando un dispositivo de sorción de vapor VTI (DVS-I). Las mediciones se llevaron a cabo a 25°C.

Comportamiento de polimorfismo

Se prepara una suspensión de 6 miligramos de sustancia de fármaco en 300 microlitros de solvente. Las muestras se agitan durante ≥ 24 horas a $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Los sólidos se recolectan y se investigan para determinar los cambios.

Método de HPLC

Columna:	Symetry C18 (Waters), 3.5 micras, 3 x 150 milímetros.
Fase móvil:	A = Ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento en agua; B = acetonitrilo.
Gradiente:	Del 20 al 100 por ciento de B en 10 minutos.
Velocidad de flujo:	0.6 mililitros/minuto.
Temperatura de la columna:	40°C

206

Cantidad inyectada: Aproximadamente 1 microgramo de
ingrediente farmacéutico activo.

Detección: UV 254 nanómetros.

Se evaluó la estabilidad de las tres sales con respecto al color
y a los productos de degradación bajo diferentes condiciones. Los
resultados se muestran en la Tabla 7 que se encuentra en seguida.
Se midieron las características químicas y fisicoquímicas para las
tres sales, y se muestran en la Tabla 8. Los resultados de los
estudios de morfología se muestran en la Tabla 9 más adelante.

Tabla 7

**Productos de Degradación (DP) (o Ensayo) y Apariencia (Color,
CL) de las Sales del Ingrediente Farmacéutico Activo**

Condiciones	Forma de Sal de Ingrediente Farmacéutico Activo							
Condiciones de Prueba	Base Libre		Mesilato		Esilato		Maleato	
	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL
No estresadas	0.6		0.5		0.5		0.3	
Soluciones o suspensiones al 0.1 por ciento, 1 semana a 80°C (# ó a 50°C o menos para las sustancias inestables)								
pH 1	1.3	A	x		x		x	
pH 3	0.9	A↓	x		x		x	
pH 5	0.6	A↓	x		x		x	

5

Condiciones		Forma de Sal de Ingrediente Farmacéutico Activo						
Condiciones de Prueba	Base Libre		Mesilato		Esilato		Maleato	
	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL
pH 7	0.9	A↓	x		x		x	
pH 9	27.0	A↓	x		x		x	
pH 11	>99	A↓	x		x		x	
Agua	0.6	A↓	0.5	A↓	0.4	A↓	0.3	A↓
Metanol	0.6	A	2.7	A	2.5	A	0.4	A
Estado sólido, 1 semana a 80°C, recipiente hermético								
Volumen (HPLC)	0.6	A	0.5	A	0.5	A	0.7	A
1-2 semanas a 50°C, recipiente hermético								
1% en mezcla 1	0.7	A	0.5	A	0.5	A	0.4	A
1% en mezcla 2	0.6	A	0.6	A	0.6	A	0.4	A
Estado sólido, 1 semana a 80°C / 75% RH								
Volumen (HPLC)	0.6	A	0.8	A	0.6	A	0.4	A
1-2 semanas a 50°C / 75% RH								
1% en mezcla 1	0.8	A	2	A	1.8	A	1.1	A

10

15

20

25

208

Condiciones	Forma de Sal de Ingrediente Farmacéutico Activo							
Condiciones de Prueba	Base Libre		Mesilato		Esilato		Maleato	
	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL
1% en mezcla 2	0.5	A	1.2	A	0.8	A	0.5	A
Luz de xenón (aproximadamente 1200 kLux/h)								
Volumen (HPLC)	0.6	A	0.6	A	0.7	A	0.3	A
Corrosividad en volumen								
2 días a 80% RH con cupón de acero	x		x		x		x	

↓ Suspensión.

+ Solución transparente después de la prueba de estrés.

- Sin cambios.

A Ningún cambio de color.

B Decoloración ligera.

C Decoloración media.

D Decoloración fuerte.

x No se realizó la prueba.

Los productos de degradación se analizan mediante HPLC (el método se encuentra en el Apéndice 2). Se calculan como porcentaje

de área de los productos o contra un estándar externo al 1 por ciento).

DSC: Pureza: 100% - (Suma de subproductos y productos de degradación).

5 Composiciones de las mezclas de excipientes (%-masa)

Mezcla 1: Lactosa, malla 200 / almidón de maíz modificado 1500 LM / Aerosil 200 / Estearato de magnesio, 78.520:0.5:1 (masa/masa/masa/masa).

Mezcla 2: Manitol / Avicel PH 102 / Cutina HR (57:38:5) (masa/masa/masa).

Tabla 8

Propiedades Químicas y Fisicoquímicas de las Sales del Ingrediente Farmacéutico Activo

Parámetro	Forma de Sal							
Análisis Elemental	Base libre Calc.	En-con-trado	Mesi-lato Calc.	En-con-trado	Esi-lato Calc.	En-con-trado	Ma-leato Calc.	En-con-trado
% C	55.6	53.86	43.95	42.82	45.54	44.0	53.00	52.84
% H	3.11	3.33	3.4	3.08	3.82	3.63	13.25	2.92
% N	16.21	15.82	11.83	11.43	11.38	10.78	13.25	13.22
% O	3.09		15.76		15.16		16.17	
% F	21.99	20.68	16.04	14.85	15.43	13.85	17.97	16.89

210

5

10

15

20

25

Parámetro			Forma de Sal					
Análisis Elemental	Base libre Calc.	En-con-trado	Mesi-lato Calc.	En-con-trado	Esi-lato Calc.	En-con-trado	Ma-leato Calc.	En-con-trado
% S			9.02	9.18	8.68	8.77		
Estequiometría								
RMN (ácido:base)	NA		2:1		2:1		1:1	
DSC - Pureza								
Velocidad de calentamiento de 2°C/min (%)	No aplicable		No aplicable		No aplicable		No aplicable	
HPLC - Pureza (p.ej. %-área)	0.6		0.5		0.5		0.3	
Punto de fusión (DTA)	162.1°C		177.7°C		238.2°C		175.5°C	
Entalpia de fusión (J/g)	No aplicable		Se descompone		Se descompone		Se descompone	
pH de solución o suspensión al 1 por ciento								
En agua	5.5		2.0		2.2		2.7	

ga

5

10

15

20

25

Parámetro	Forma de Sal							
Análisis Elemental	Base libre Calc.	En-con-trado	Mesi-lato Calc.	En-con-trado	Esi-lato Calc.	En-con-trado	Ma-leato Calc.	En-con-trado
Solubilidad (aproximadamente a 25°C, mg/ml) (HPLC)								
HCl 0.1N	0.20		5.7		3.7		2.3	
pH medido			1.3		1.4		1.4	
pH 3	0.00006		0.0005		0.0023		0.00015	
pH medido			3.6				3.4	
ph 4.5	0.00009		0.0001		0.0037		0.00003	
Agua	0.024		0.07		0.06		0.01	
Sólido	Sin cambios		Sin cambios		Sin cambios		Sin cambios	
Metanol	11.4		> 50		> 50		> 50	
Acetonitrilo	5.2		4.0		2.1		4.7	
Termogravimetría (pérdida de peso en %)								
Velocidad de calentamiento de 20°K/min (%)	3.3		1.3		2.1		0.11	

9/12

5

Parámetro	Forma de Sal							
Análisis Elemental	Base libre Calc.	En-con-trado	Mesi-lato Calc.	En-con-trado	Esi-lato Calc.	En-con-trado	Ma-leato Calc.	En-con-trado
Velocidad de disolución intrínseca ($\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$)								
HCl 0.1N	0		0.056		0.06		0.03	
Agua	0		0.0024		0.0036		0.0076	

10

Tabla 9

**Propiedades Mórficas de las Sales del
Ingrediente Farmacéutico Activo**

15

Parámetro	Forma de Sal de Ingrediente Farmacéutico Activo			
	Base libre	Mesilato	Esilato	Maleato
Propiedades térmicas				
Como está				
- DSC	162.1°C	177.7°C	250°C	175.7°C
- XRPD (cristalinidad)	Cristalina	Cristalina	Cristalina	Cristalina
Después de calentamiento y enfriamiento				
- DSC	No medida	Se	Se	Se

20

25

213

5

Parámetro	Forma de Sal de Ingrediente Farmacéutico Activo			
	Base libre	Mesilato	Esilato	Maleato
		descompone	descompone	descompone
- XRPD	No medida	No medida	No medida	No medida
Higroscopicidad				
Como está				
- Pérdida al secarse mediante TG (%)	3.3	1.3	2.1	0.11
Después de 1 día a 95% RH	0.1	13.0	14.9	1.1
- Pérdida al secarse mediante TG (%)	No medida	No medida	No medida	No medida
- DSC/XRPD	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Después de 1 día a 80% RH	0	4.0	5.3	0.8

10

15

20

25

	Parámetro	Forma de Sal de Ingrediente Farmacéutico Activo			
		Base libre	Mesilato	Esilato	Maleato
5	- DSC/XRPD, TG (%)	No medida	No medida	No medida	No medida
Modificación del cristal después de 24 horas de equilibrio					
10		DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TG
	Agua	Cambia	Cambia	Sin cambios	Sin cambios
	Etanol	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
	2-propanol	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
15	Acetato de etilo	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Cambia
	Acetona	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Cambia
	PEG400	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Cambia
	Acetonitrilo	Cambia	Sin cambios	Sin cambios	Cambia
20	Metanol	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Cambia
	Microscopio de tamaños de partículas (µm)	10-20 µm	< 10 µm	< 10 µm	< 10 µm
	Morfología	Agujas	Agujas	Agujas	Agujas
25					

2/5

Parámetro	Forma de Sal de Ingrediente Farmacéutico Activo			
	Base libre	Mesilato	Esilato	Maleato
5 Efecto de molienda	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

10 Formación de las Sales. El ingrediente farmacéutico activo tiene una baja solubilidad en la mayoría de los solventes orgánicos. La acetona y el tetrahidrofurano proporcionaron los mejores resultados para la cristalización de la sal. La formación de sal con ácido etan-sulfónico y ácido metan-sulfónico produce una rápida precipitación, haciendo que la solución se espese, y haciendo que el procesamiento sea un desafío. La formación de sal con ácido maleico proporcionó un mejor control del proceso de cristalización.

20 Solubilidad en Agua. La base libre del ingrediente farmacéutico activo es casi insoluble en agua. La formación de sal mejora de una manera significativa la solubilidad en agua en todos los niveles de pH para el mesilato y el esilato. La solubilidad en agua para el maleato parece ser más alta a un bajo pH, y más baja en condiciones neutras ($> \text{pH } 3$). Los datos de disolución intrínseca muestran que la velocidad de disolución a un pH de 1 está en el siguiente orden: esilato = mesilato > maleato >> base libre. En

25 agua, el orden cambia a: maleato > esilato = mesilato >> base libre.

7/16

Estabilidad. El pH óptimo para la estabilidad en agua del ingrediente farmacéutico activo es de 5. A un pH más bajo, hay un pequeño aumento en los productos de degradación, y a un pH más alto (9 y 11) el ingrediente farmacéutico activo se descompone. En

5 metanol, la base libre y la sal de maleato son estables, mientras que el esilato y el mesilato muestran el 2.7 por ciento de impurezas.

Propiedades y Morfología de las Sales. A diferencia de los cristales bien formados de la base libre, los cristales de las tres

10 sales tendieron a estar menos bien formados (véanse las Figuras 1A-D). Los datos termogravimétricos de la base libre y del maleato (Figuras 2A y 5A) muestran que el primero es un hidrato, y que el último está libre de solventes residuales (Pérdida al Secarse [LOD] del 0.1 por ciento). El patrón del maleato en el análisis térmico

15 diferencial (DTA) es plano hasta su fusión; la endotermia muestra una fuerte transición homogénea (Figura 5B). En contraste, las sales de mesilato y esilato tienen una pérdida al secarse relativamente alta (Figuras 3A y 4A), sugiriendo que las muestras tienen solventes residuales o impurezas volátiles. En adición, sus patrones en el

20 análisis térmico diferencial (DTA) muestran múltiples transiciones débiles que indican cambios de fase con el calentamiento. Los perfiles de absorción de humedad muestran que la base libre no es higroscópica, que el maleato es ligeramente higroscópico, y que tanto el mesilato como el esilato son higroscópicos. En la Figura 6 se

25 muestra una sobrepuesta del perfil de absorción.

**Ejemplo 7: Estudio de Biodisponibilidad del Ingrediente
Farmacéutico Activo y las Sales del Ingrediente
Farmacéutico Activo en Perros**

Se estudió la biodisponibilidad de la base libre y de las sales
5 de maleato y mesilato del ingrediente farmacéutico activo en perros
Beagle. Para una comparación, también se estudió una
microemulsión de la base libre. El estudio se llevó a cabo con 4
perros, con un peso de 9 a 15 kilogramos cada uno. Se utilizó un
diseño cruzado con un período de lavado de cuando menos 1
10 semana. A los perros se les dio una sola dosis oral de 100
miligramos del compuesto de prueba, administrado bajo condiciones
en ayunas. Se recolectaron muestras de sangre para la
determinación de las concentraciones en plasma del ingrediente
farmacéutico activo durante hasta 48 horas después de la
15 dosificación. Las muestras de plasma se analizaron para determinar
la concentración del ingrediente farmacéutico activo mediante HPLC-
espectrometría de masas. Se utilizaron los datos de un estudio
anterior en perros para determinar la biodisponibilidad de la base
libre y de las sales de maleato y mesilato en relación con la
20 microemulsión de la base libre.

Los resultados del estudio se muestran en la Figura 7. Como
se puede ver en la Figura 7, el ingrediente farmacéutico activo como
la base libre exhibió una adsorción oral baja y lenta. Las sales de
mesilato y maleato tuvieron una adsorción oral muy mejorada con
25 una C_{max} más alta que la de la base libre. La Tabla 10 contiene un

2/18

resumen de los parámetros farmacocinéticos medidos durante el estudio.

Tabla 10

**Parámetros Farmacocinéticos del Ingrediente Farmacéutico
Activo Después de una Sola Dosis Oral de 100 mg en Perros**

Formulación	T _{lag} horas	T _{max} horas	C _{max} ng/mL	AUC _{0-∞} ng.h/mL	T _{1/2} horas	F ^b Absoluta	F ^c Relativa
Base Libre	1.0 (0.5-2.0)	15.0 (2.0-24.0)	52.9±74.4	5310±4514	nd	2.32±1.97	11.4±9.7
Maleato	0.12 (0-0.25)	4.0 (2.0-24.0)	1218±320	29646±5916	18.8±7.7	12.9±2.6	63.9±12.7
Mesilato	0.13 (0-0.5)	5.0 (2.0-24.0)	1573±530	54364±14184 (n=3)	21.4±13.0 (n=3)	23.7±6.2	117±31
Micro- emulsión (normali- zada a 10 mg/kg)		6	3070	46416	10.8	20.3	

7/14

REIVINDICACIONES

1. Una sal de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina seleccionada a partir del grupo que consiste en acetato, tosilato, succinato, lactato, malato, sulfato, maleato, citrato, clorhidrato, fosfato, etan-sulfonato, y metan-sulfonato.
2. La sal de la reivindicación 1, seleccionada a partir de metan-sulfonato de {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina, etan-sulfonato de {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina, o maleato de {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina.
3. Una composición que comprende una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina y un tensoactivo.
4. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido cognado de la sal de ácido tiene una pKa de aproximadamente 4.7 o menos de 4.7.
5. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido cognado de la sal de ácido tiene una pKa de aproximadamente 4 a aproximadamente -6.
6. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido

no

5 cognado de la sal de ácido es un ácido carboxílico, ácido carbónico, sal de ácido de un aminoácido, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, aminoácido, poli-aminoácido, ácido alcan-sulfónico, ácido inorgánico, ácido polimérico, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

7. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido cognado de la sal de ácido es ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido adípico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido láctico, ácido maleico, 10 ácidos ftálicos, clorhidrato de creatinina, clorhidrato de piridoxina, clorhidrato de tiamina, clorhidrato de cisteína, clorhidrato de glicina, diclorhidrato de cisteína, péptidos, ácido toluen-sulfónico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido fosfórico, ácido fosfónico, ácido orto-fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfónico, 15 ácido sulfúrico, ácido nítrico, meta-bisulfito de sodio, fosfato de potasio mono-básico, ácido poli-fosfórico, ácido poli-vinil-sulfúrico, ácido poli-vinil-sulfónico, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

8. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido cognado de la sal de ácido se selecciona a partir del grupo que 20 consiste en ácido acético, ácido toluen-sulfónico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido etan-sulfónico, y ácido metan-sulfónico.

25 9. La composición de la reivindicación 3, en donde la

221

cantidad de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina es de aproximadamente el 0.0025 por ciento en peso a aproximadamente el 80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

10. La composición de la reivindicación 3, en donde el tensoactivo tiene un valor de balance hidrofílico/lipofílico (HLB) de aproximadamente 8 o mayor que 8.

11. La composición de la reivindicación 3, en donde el tensoactivo se selecciona a partir de compuestos de polioxietileno/aceite de ricino, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, las mezclas de mono- y di-ésteres de ácidos grasos de 8 a 22 átomos de carbono de polioxietileno y mono-, di-, y tri-ésteres de ácidos grasos de 8 a 22 átomos de carbono de glicerilo, succinato de α -tocoferil-polietilenglicol 1000, copolímeros de polioxietileno - polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, alquil-éteres de polioxietileno, dioctil-sulfosuccinato de sodio, lauril-sulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de azúcar, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

12. La composición de la reivindicación 3, en donde el tensoactivo es polioxilo 35-aceite de ricino, polioxilo 40-aceite de ricino hidrogenado, polioxilo 60-aceite de ricino hidrogenado, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, estearato de polioxilo 40, estearato de polioxilo 150, diestearato de

polioxilo 150, succinato de d- α -tocoferil-polietilenglicol 1000, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 407, monolauril-éster de sorbitán, monopalmitil-éster de sorbitán, monoestearil-éster de sorbitán, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

5 13. La composición de la reivindicación 3, en donde el tensoactivo es succinato de d- α -tocoferil-polietilenglicol 1000, poloxámero 188, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

10 14. La composición de la reivindicación 3, en donde la cantidad de tensoactivo es de aproximadamente el 0.01 por ciento en peso a aproximadamente el 60 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición

15 15. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, la cual tiene una solubilidad de cuando menos aproximadamente 0.058 miligramos/mililitro en agua destilada.

16. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, la cual tiene una solubilidad de cuando menos aproximadamente 0.058 miligramos/mililitro en fluido gástrico simulado.

20 17. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, en donde cuando menos el 90 por ciento en peso de una muestra de la composición que contiene el equivalente de aproximadamente 100 miligramos de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina se disuelve en 900 mililitros de fluido gástrico simulado a 37°C $\pm$ 25 0.5°C en aproximadamente 90 minutos o menos de 90 minutos.

18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, en donde la composición es sólida.

19. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, la cual comprende además un vehículo.

5 20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, la cual comprende además un antioxidante, un agente colorante, una ciclodextrina, un agente saborizante, un conservador, un edulcorante, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

10 21. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 14, en donde la composición está contenida dentro de una cápsula o tableta.

22. La composición de la reivindicación 21, en donde la masa total de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-
15 imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina está en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 400 miligramos.

23. Un método que comprende combinar una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina y un tensoactivo, para proporcionar la composición de la reivindicación 3.
20

24. El método de la reivindicación 23, el cual comprende además combinar un vehículo con la sal de ácido y el tensoactivo.

25 25. El método de la reivindicación 23, el cual comprende

además combinar un antioxidante, un agente colorante, una ciclodextrina, un agente saborizante, un conservador, un edulcorante, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos con la sal de ácido y el tensoactivo.

5 26. Un método que comprende combinar un compuesto, un ácido farmacéuticamente aceptable, y un tensoactivo, para proporcionar la composición de la reivindicación 3, en donde el compuesto es la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina.

10 27. El método de la reivindicación 26, en donde el compuesto, el ácido, y el tensoactivo se combinan mediante la mezcla del compuesto y el ácido juntos, para proporcionar una sal del compuesto, y subsiguientemente se mezcla la sal del compuesto con el tensoactivo, para proporcionar la composición de la
15 reivindicación 3.

28. El método de la reivindicación 27, en donde el compuesto y el ácido se mezclan mediante la disolución del compuesto y el ácido en un solvente orgánico, para formar la sal del compuesto.

29. El método de la reivindicación 28, el cual comprende
20 además aislar la sal a partir del solvente orgánico.

30. El método de la reivindicación 29, en donde la sal se aísla mediante precipitación a partir del solvente orgánico.

31. El método de la reivindicación 28, en donde el solvente orgánico es una cetona, alcohol, éter, éster, o una mezcla de
25 cualquiera dos o más de los mismos.

32. El método de la reivindicación 28, en donde el solvente orgánico es acetona, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, o mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos.

33. El método de la reivindicación 26, en donde el ácido farmacéuticamente aceptable es un ácido carboxílico, ácido carbónico, sal de ácido de un aminoácido, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, aminoácido, poli-aminoácido, ácido alcan-sulfónico, ácido inorgánico, ácido polimérico, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos.

10 34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33, el cual comprende además combinar un vehículo con la sal de ácido y el tensoactivo.

35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 33, el cual comprende además combinar un antioxidante, un agente colorante, una ciclodextrina, un agente saborizante, un conservador, un edulcorante, o una mezcla de cualesquiera dos o más de los mismos, con la sal de ácido y el tensoactivo.

20 36. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 33, el cual comprende además formar cuando menos una cápsula o tableta con la formulación.

37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 33, en donde la cantidad de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina es de aproximadamente el 0.0025 por ciento en peso a aproximadamente el

25

276

80 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 33, en donde la cantidad de tensoactivo es de aproximadamente el 0.01 por ciento en peso a aproximadamente el 60 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

39. El método de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 33, en donde la masa total de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina está en el intervalo de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 400 miligramos.

40. Un método para el tratamiento de cáncer y/o para inhibir la angiogénesis, el cual comprende administrar la sal de las reivindicaciones 1 ó 2, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 22, a un sujeto que lo necesite.

41. El método de la reivindicación 40, en donde el cáncer que se va a tratar es uno o más seleccionado a partir del grupo que consiste en cánceres de vejiga, mama, cerebro, cabeza y cuello, hígado, tracto biliar, carcinomas, leucemias linfoides agudas y crónicas, leucemias mielógenas agudas y crónicas, leucemias mielomonocíticas crónicas, colo-rectal, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, linfomas, melanomas, mieloma múltiple, enfermedades mielo-proliferativas, neuroendocrino, pulmonar, pancreático, de próstata, de células renales, sarcomas, y de tiroides.

42. El método de las reivindicaciones 40 y 41, en donde la

sal de las reivindicaciones 1 ó 2, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 22, se va a administrar al sujeto que lo necesite como una dosis de una sola carga, y luego será seguida por una administración una, dos, tres, o cuatro veces al día, con la

5 proporción de la dosis de carga a la dosis diaria de 3 a 20.

10

15

20

25

RESUMEN

Se proporcionan sales de bencimidazolil-piridil-éteres, en particular sales de la {1-metil-5-[2-(5-trifluoro-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzo-imidazol-2-il}-(4-trifluoro-metil-fenil)-amina.

Se proporcionan composiciones y formulaciones que incluyen estas sales y tensoactivos, así como métodos para la preparación de estas composiciones y formulaciones.

* * * * *

229

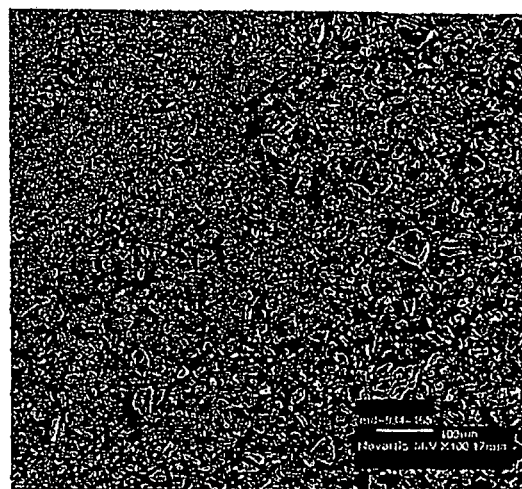
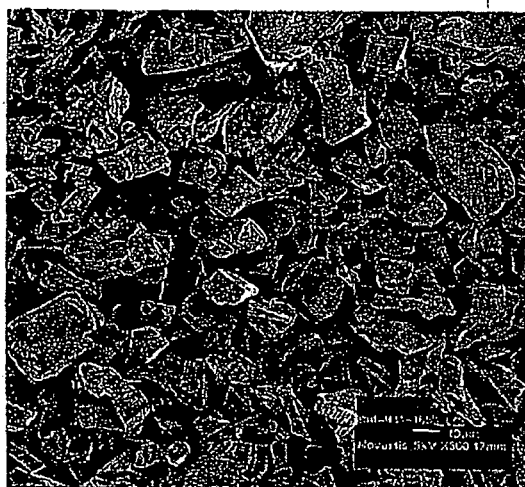


FIG. 1A Base libre de API

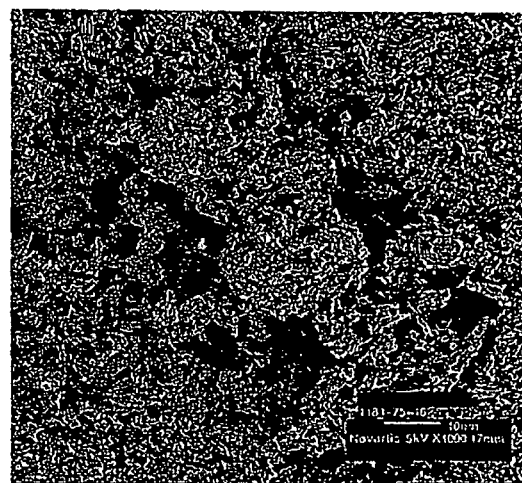
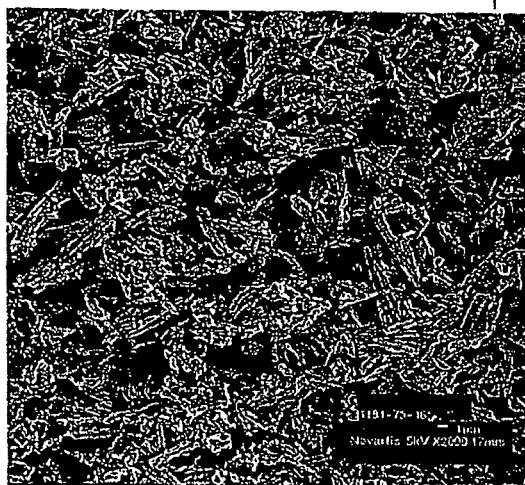


FIG. 1B Sal de Mesilato de API

230

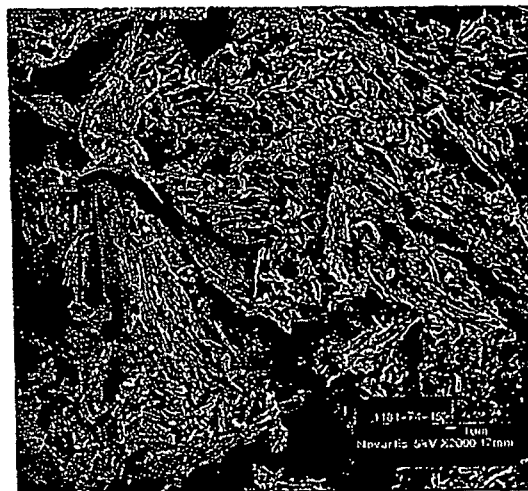
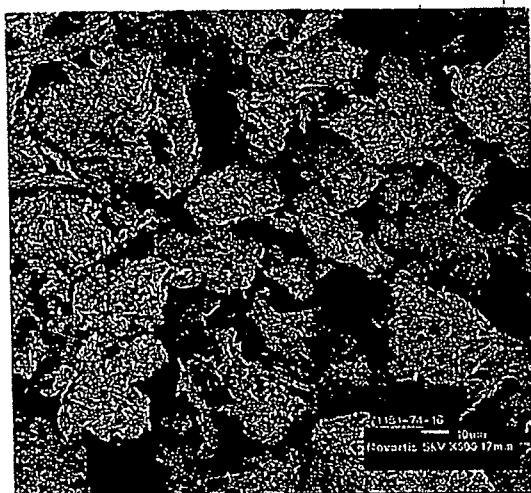


FIG. 1C Sal de Esilato de API

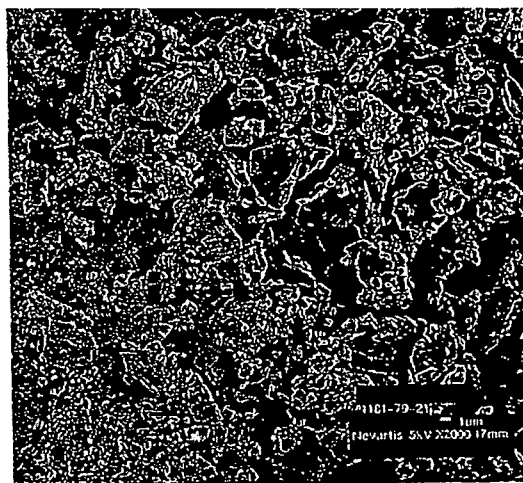
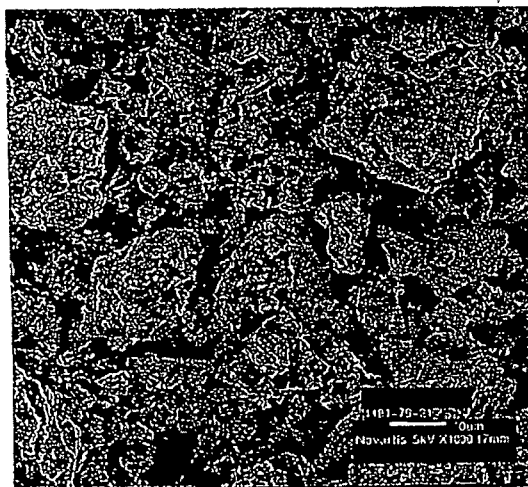


FIG. 1D Sal de Maleato de API

231

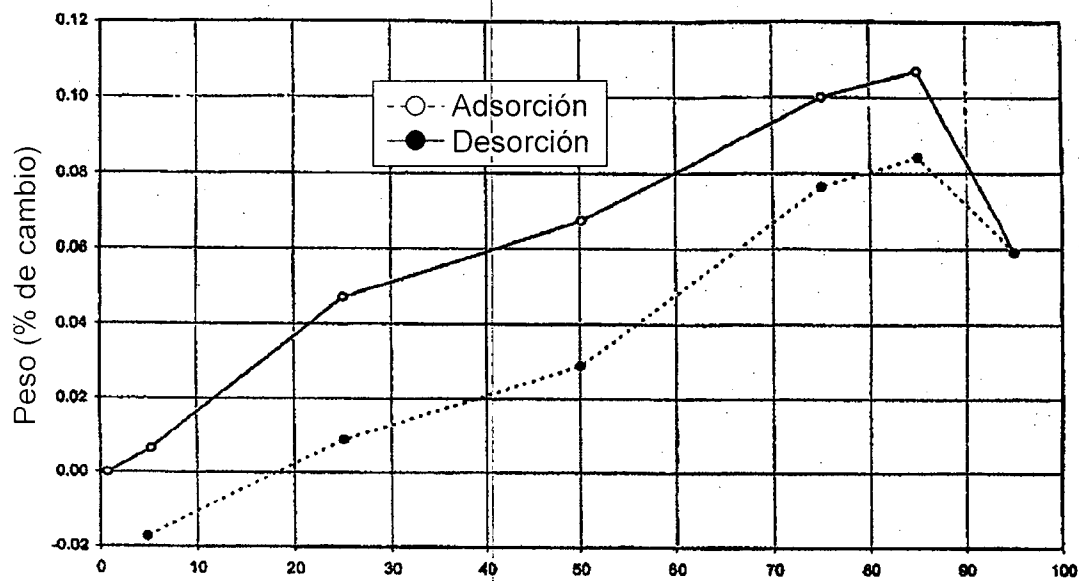


FIG. 2A

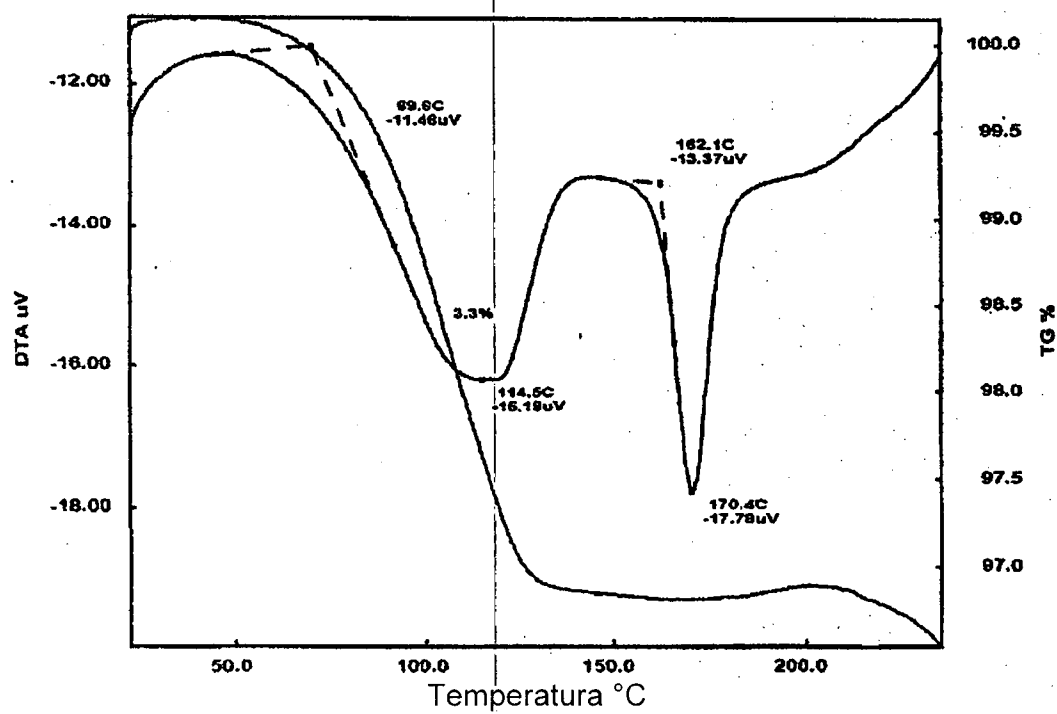


FIG. 2B

232

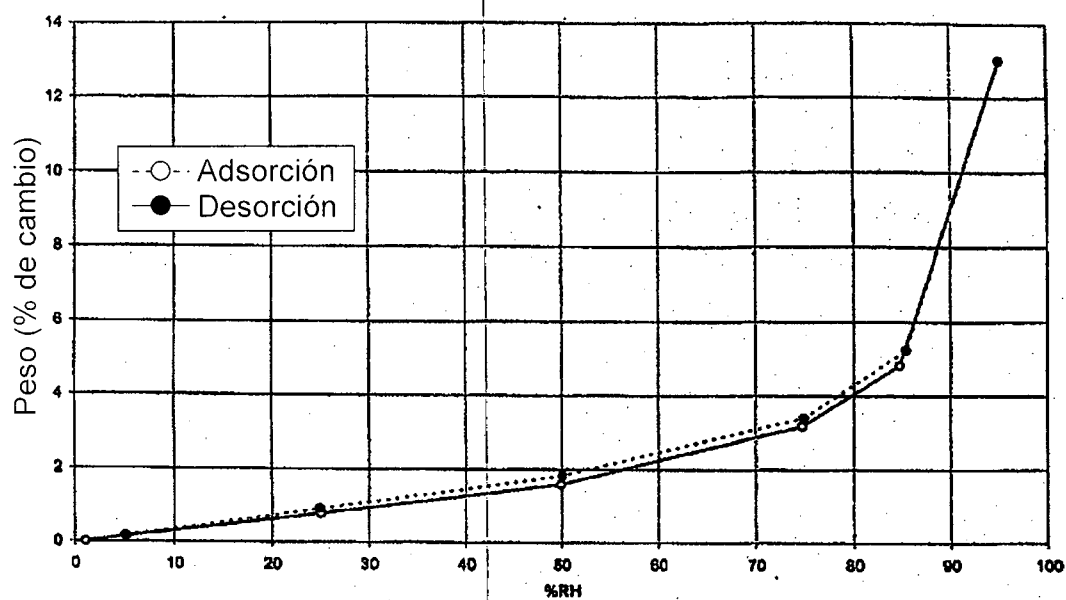


FIG. 3A

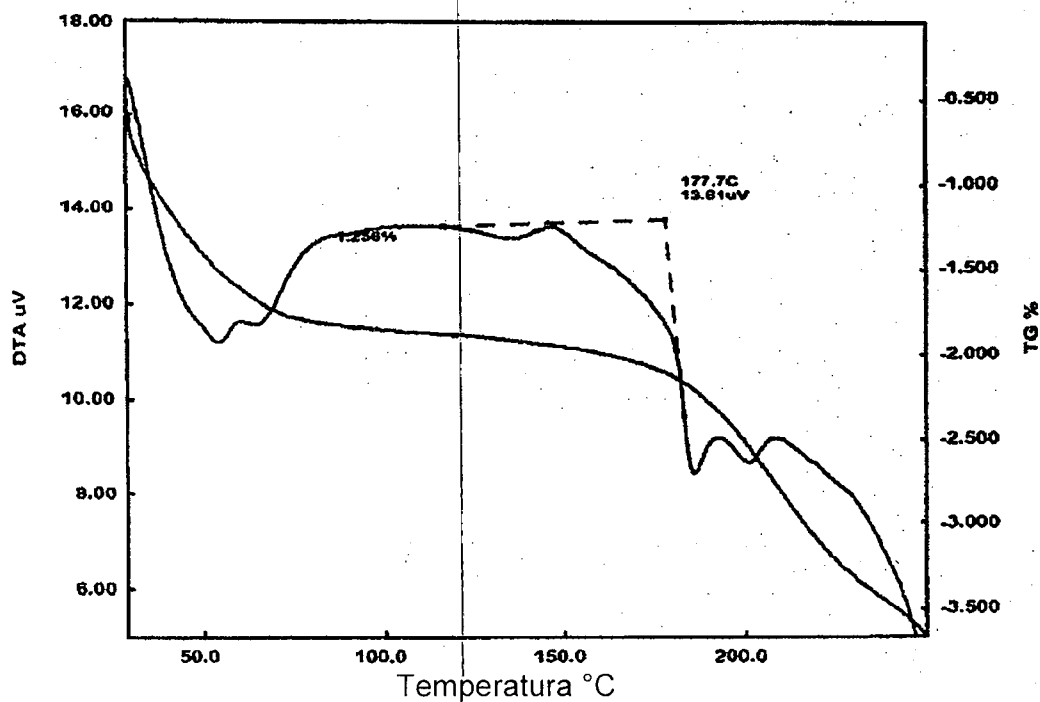


FIG. 3B

233

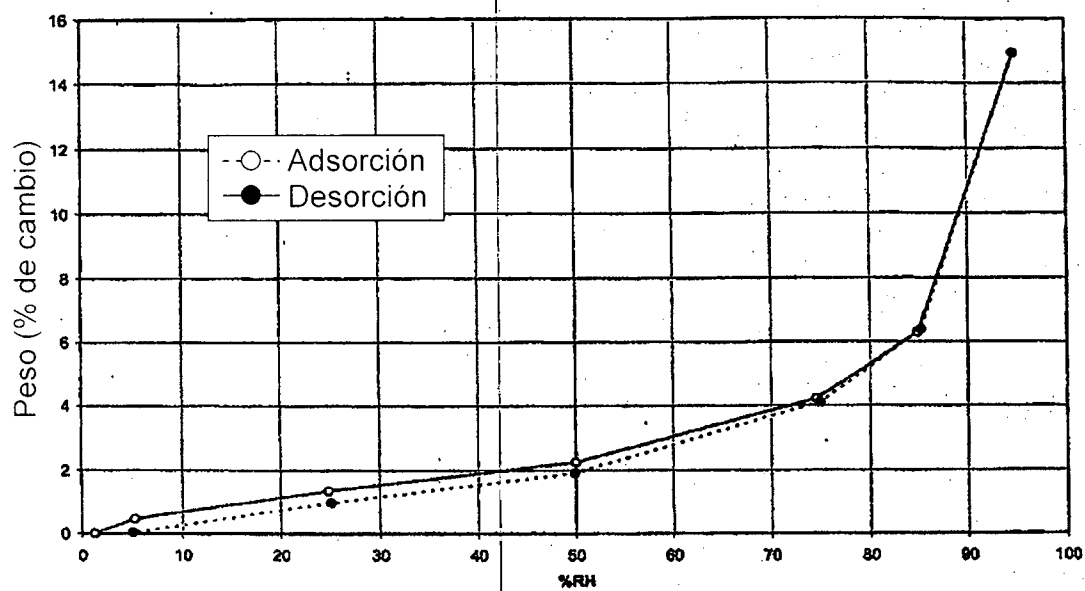


FIG. 4A

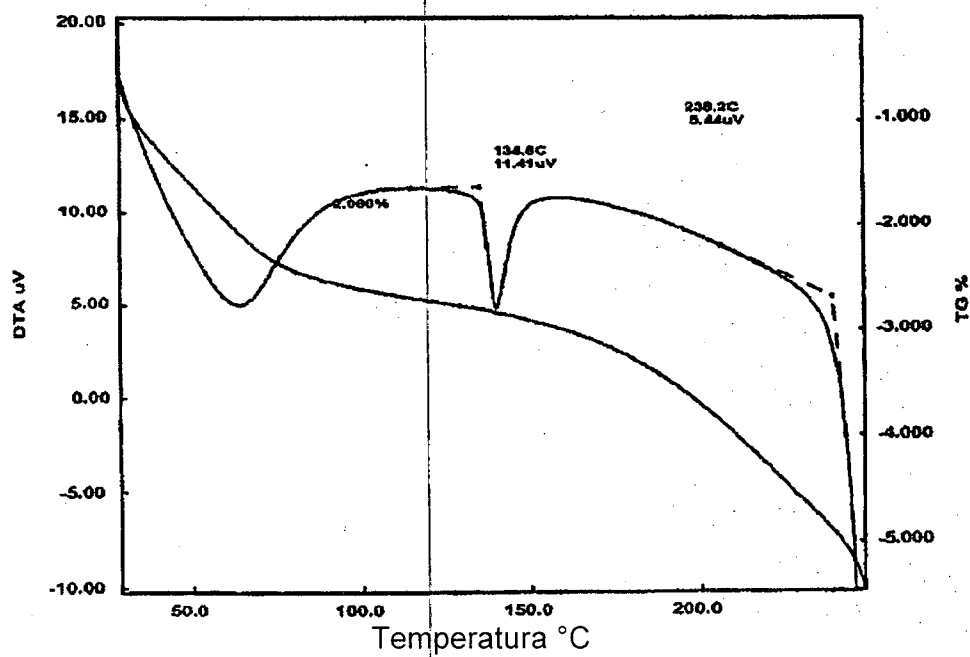


FIG. 4B

234

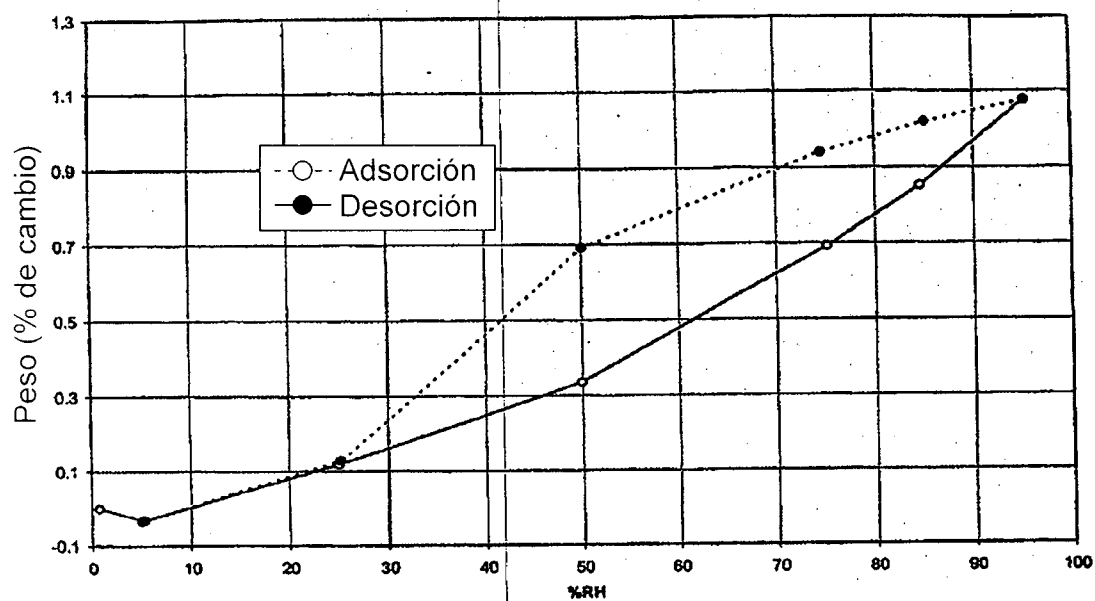


FIG. 5A

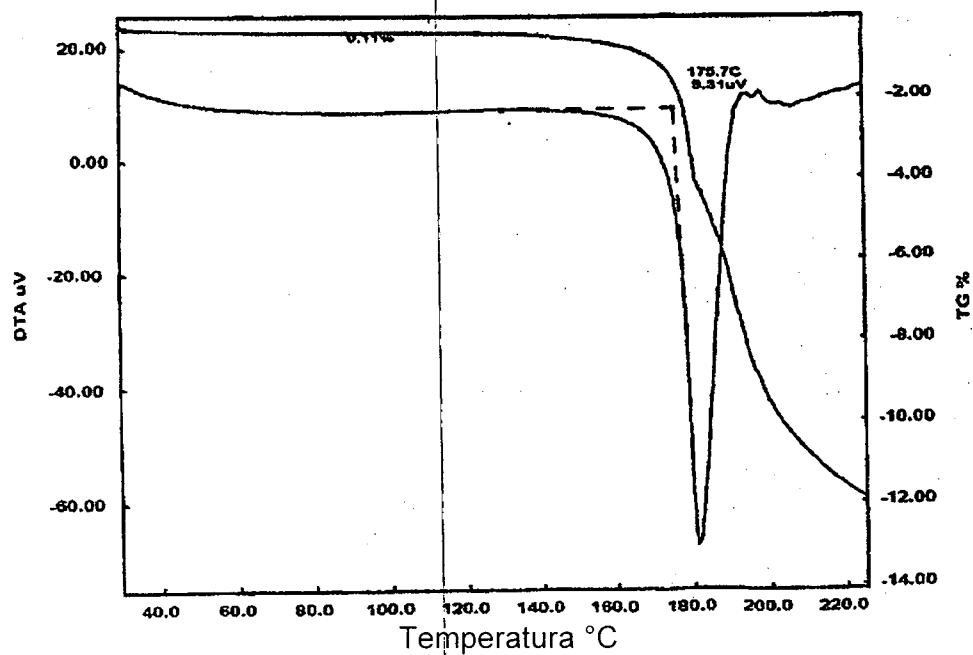


FIG. 5B

235

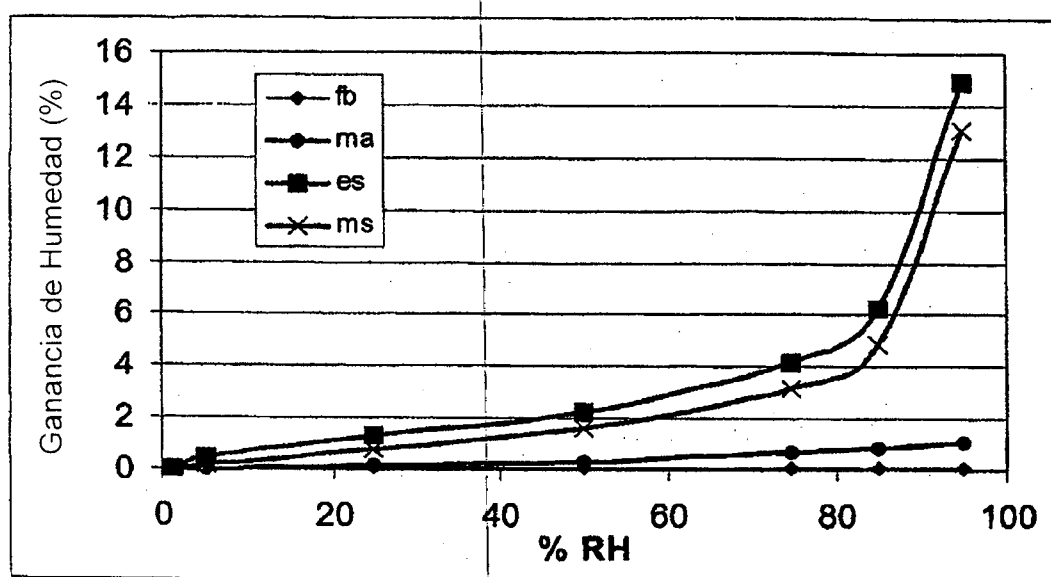


FIG.6

236

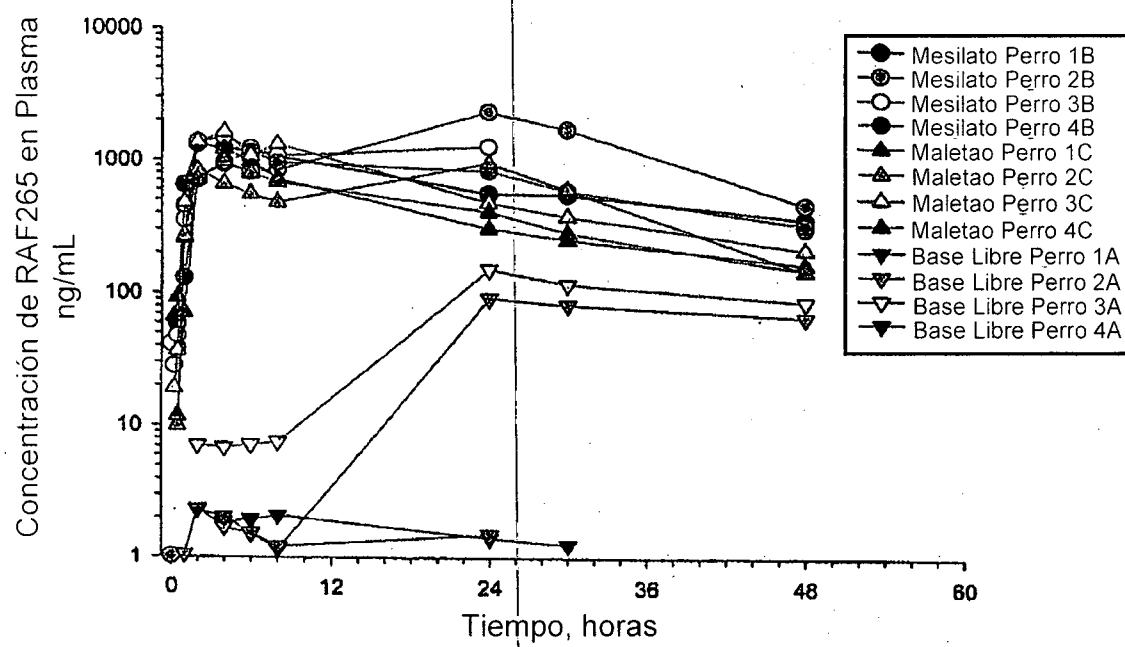


FIG. 7

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 March 2008 (06.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/027523 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 401/14 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

Plaza 104/3, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). SY, Eduardo [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc., P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/019152

(74) Agents: ABRAHAMSON, Susan, L. et al.; Novartis Vaccines & Diagnostics Inc, Intellectual Property R338, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US).

(22) International Filing Date: 30 August 2007 (30.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/841,177 30 August 2006 (30.08.2006) US
60/954,466 7 August 2007 (07.08.2007) US

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GULLAPALLI, Rampurna [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US). HASHASH, Ahmad [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US). KARPINSKI, Piotr, H. [US/US]; c/o Novartis, One Health Plaza 104/3, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). LIN, Kangwen, L. [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US). LOESER, Eric, M. [US/US]; c/o Novartis, One Health Plaza 104/3, East Hanover, NJ 07936-1080 (US). OKHAMAFE, Augustus, O. [US/US]; c/o Novartis Vaccines And Diagnostics Inc, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US). SUTTON, Paul, Allen [US/US]; c/o Novartis, One Health

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

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:
10 April 2008

(54) Title: SALTS OF BENZIMIDAZOLYL PYRIDYL ETHERS AND FORMULATIONS THEREOF

(57) Abstract: Salts of benzimidazolyl pyridyl ethers are provided, particularly salts of { 1 -methyl-5- [2-(5-trifluoromethyl- 1 H-imidazol-2-yl)-pyridin-4-yloxy] - 1 H-benzimidazol-2-yl } -(4- trifluoromethyl-phenyl)amine. Compositions and formulations including such salts and surfactants as well as methods of preparing such compositions and formulations are provided.

WO 2008/027523 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/019152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/4439 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D 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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/082272 A (CHIRON CORP [US]; RENHOWE PAUL A [US]; RAMURTHY SAVITHRI [US]; AMIRI P) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application claims examples 450,955	1-42
P,A	US 2007/049622 A1 (DIMITROFF MARTIN [US] ET AL) 1 March 2007 (2007-03-01) example 79	1-42

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2008

Date of mailing of the international search report

21/02/2008

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) 340-3016

Authorized officer

Diederer, Jeroen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/019152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082272 A	09-10-2003	AU 2003226211 A1 BR 0308854 A CA 2480638 A1 CN 1655779 A EP 1499311 A1 JP 2005529089 T JP 2006193533 A MX PA04009541 A NZ 535985 A ZA 200408386 A	13-10-2003 22-02-2005 09-10-2003 17-08-2005 26-01-2005 29-09-2005 27-07-2006 25-01-2005 27-04-2007 31-05-2006
US 2007049622 A1	01-03-2007	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/019152

240

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 40-42 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.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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



No. 09-017888- -00000-0000

Fecha: 2009-02-23 16:54:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 240

cio
CIA

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 Nacano

Firma Responsable

Fecha 23-02-09

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
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

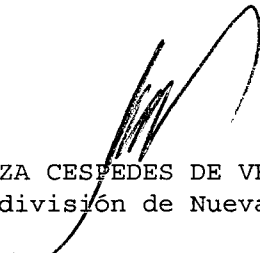
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 17888
	Solicitud internacional	PCT/US2007/019152
	Fecha inicio fase nacional	30/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 4425

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

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


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

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

17 ABR. 2009