



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 968**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07837588 .8**
96 Fecha de presentación : **30.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2059518**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

54 Título: **Sales de bencimidazolil-piridil-eteres y formulaciones de las mismas.**

30 Prioridad: **30.08.2006 US 841177 P**
07.08.2007 US 954466 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Gullapalli, Rampurna;**
Hashash, Ahmad;
Karpinski, Piotr, H.;
Lin, Kangwen, L.;
Loeser, Eric, M.;
Okhamafe, Augustus, O.;
Sutton, Paul, Allen y
Sy, Eduardo

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 360 968 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales de bencimidazolil-piridil-éteres y formulaciones de las mismas

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general a sales de compuestos de bencimidazolil-piridil-éter y a formulaciones de tales sales. Más específicamente, la divulgación en el presente documento se refiere a sales y formulaciones de dosificación que comprenden sales de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina, y mezclas de los mismos, y a procedimientos para preparar y usar tales formulaciones, en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer y/o inhibir la angiogénesis.

Antecedentes

Se conoce bien la implicación de cinasas en el desarrollo de cáncer. Por ejemplo, las cinasas conocidas por estar asociadas con la tumorigénesis incluyen las cinasas de serina/treonina Raf y los receptores tirosina-cinasas (RTK). Ambos tipos de cinasas son parte de una ruta de transducción de señales que en último término fosforila factores de transcripción. Dentro de la ruta, las cinasas Raf son parte del módulo de señalización de Ras/proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) que influyen y regulan muchas funciones celulares tales como proliferación, diferenciación, supervivencia, transformación oncogénica y apoptosis.

Se han descrito varios inhibidores de cinasa Raf que presentan eficacia en la inhibición de proliferación celular tumoral en ensayos *in vitro* y/o *in vivo* (véase, *por ejemplo*, las patentes de los EE.UU. n.ºs 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 inhibidores de cinasa Raf para tratar la leucemia (véanse, *por ejemplo*, las patentes de los EE.UU. N.ºs 6.268.391 y 6.204.467, y las solicitudes de patente de los EE.UU. publicadas N.ºs 20020137774; 20020082192; 20010016194; y 20010006975), o para tratar el cáncer (véanse, *por ejemplo*, las patentes de los EE.UU. N.ºs 6.358.932; 5.717.100; 6.458.813; 6.268.391 y 6.204.467, y las solicitudes de patente de los EE.UU. publicadas N.º 20010014679). En ensayos clínicos tempranos, los inhibidores de cinasa Raf-1 que también inhiben B-Raf han mostrado ser prometedores como agentes terapéuticos en terapia del cáncer (Crump, Current Pharmaceutical Design 8:2243-2248 (2002); Sebastien y col., Current Pharmaceutical Design 8: 2249-2253 (2002)).

Los receptores tirosina-cinasas (RTK), tales como los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), son polipéptidos transmembrana que regulan el crecimiento celular del desarrollo y la diferenciación, remodelación y regeneración de tejidos adultos. Mustonen, T. y col., J. Cell Biology 129:895-898 (1995); van der Geer, P. y col., Ann Rev. Cell Biol. 10: 251-337 (1994). Los VEGF y los miembros de la subfamilia de VEGF son capaces de inducir la permeabilidad vascular y la migración y proliferación celular endotelial, así como inducir la angiogénesis y la vasculogénesis. Ferrara, N. y col., Endocrinol. Rev. 18:4-25 (1997); Connolly, D. y col., J. Biol. Chem. 264:20017-20024 (1989); Connolly, D. y col., J. Clin. Invest. 84: 1470-1478 (1989); Leung, D. y col., Science 246:1306-1309 (1989); Plouet, J. y col., EMBO J 8:3801-3806 (1989).

La angiogénesis es el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos en un tejido, y es crítico para el crecimiento de células cancerosas. En el cáncer, una vez que un nido de células cancerosas alcanza un cierto tamaño, aproximadamente de 1 a 2 mm de diámetro, las células cancerosas deben desarrollar un suministro de sangre para que el tumor crezca a un tamaño mayor ya que la difusión no es suficiente para suministrar las células cancerosas con suficiente oxígeno y nutrientes. Así, se espera que la inhibición de la angiogénesis mediante la inhibición de cinasas implicadas en la angiogénesis detenga el crecimiento de células cancerosas.

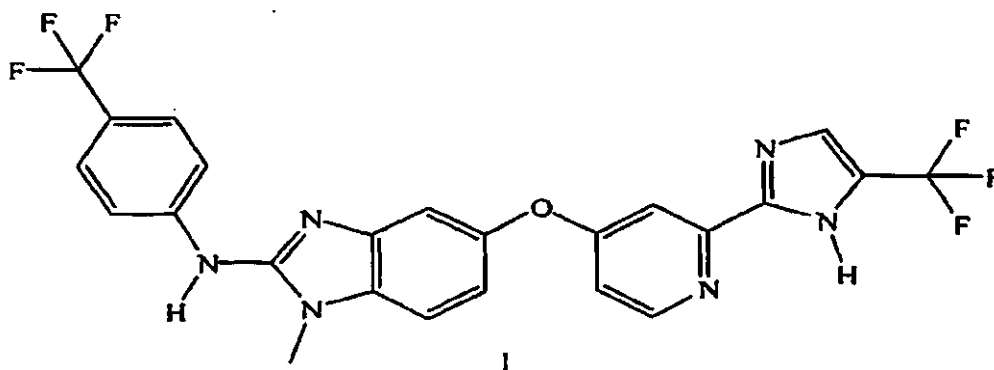
Una clase de compuestos que inhiben la angiogénesis, inhiben el crecimiento de tumores, tratan el cáncer, modulan la detención del ciclo celular y/o inhiben cinasas tales como Ras, Raf, B-Raf mutante, VEGFR2 (KDR, Flk-1), FGFR2/3, c-Kit, PDGFR β , CSF-1R es la clase de compuestos conocidos como bencimidazolil-piridil-éteres. Se han dado a conocer procedimientos para la síntesis y el uso de diversos compuestos de bencimidazolil-piridil-éter en los documentos WO 2003/082272 y WO 2005/032548, en las solicitudes provisionales de los EE.UU. N.ºs 60/712.539 presentada el 30 de agosto de 2005; 60/731.591 presentada el 27 de octubre 27 de 2005; 60/774.684 presentada el 17 de febrero de 2006; 60/713.108 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 EE.UU. titulada "Substituted Benzimidazoles and Methods of Their Use", presentada el 30 de agosto de 2006 (U.S.S.N. 11/513.959), y en la solicitud de utilidad de los EE.UU. titulada "Substituted Benzimidazoles and Methods of Preparation", presentada el 30 de agosto de 2006 (U.S.S.N. 11/513.745). A pesar de la excelente actividad biológica mostrada por los bencimidazolil-piridil-éteres, existen retos en la formulación de esta clase de compuestos debido a la baja solubilidad en agua de los compuestos a pH fisiológico.

Sumario

En un aspecto, la invención proporciona sales de bencimidazolil-piridil-éteres y procedimientos para preparar dichas sales. En algunas realizaciones, las sales de la invención se seleccionan para tener una solubilidad acuosa sustancialmente mejorada sobre la base libre, por ejemplo, 2 veces o más. En otro aspecto, la invención proporciona

composiciones, formulaciones y medicamentos de sales de bencimidazolil-piridil-éteres y procedimientos para preparar y usar tales composiciones, formulaciones y medicamentos. Las formulaciones incluyen formulaciones sólidas y líquidas de sales de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometilfenil)amina en forma de cápsula y comprimido, así como en formas parenterales, entre otras. Las formulaciones se pueden administrar oralmente o mediante otros procedimientos conocidos en la técnica. Las formulaciones de la invención proporcionan una mejora en la solubilidad acuosa, velocidades de disolución más rápidas y una mejora en la farmacocinética/exposición *in vivo* de los compuestos de bencimidazolil-piridil-éter en comparación con los compuestos no formulados, tales como la base libre y sales de los mismos.

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



Las sales del compuesto de fórmula I incluyen sales de acetato, tosilato, succinato, lactato, malta, sulfato, maleato, citrato, clorhidrato, fosfato, etanosulfonato y metanosulfonato. En algunas realizaciones, las sales se seleccionan para tener una solubilidad mínima en solución acuosa de al menos 0,058 mg/ml.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina y un tensioactivo. Mientras que muchos ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden usar como el ácido análogo en las sales de ácido de la invención, el ácido análogo de la sal de ácido normalmente tiene un pKa de 4,7 o menor de 4,7. Por ejemplo, el ácido análogo de la sal de ácido puede ser ácido acético, ácido toluenosulfónico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido etanosulfónico y ácido metanosulfónico.

Se puede usar cualquier tensioactivo adecuado en composiciones y procedimientos de la invención, incluyendo, por ejemplo, tensioactivos que tienen un valor de HLB de 8 o mayor de 8. Los tensioactivos ejemplares incluyen compuestos de aceite de ricino de polioxietileno, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, mezclas de mono- y di-ésteres de ácidos grasos C₈-C₂₂ de polioxietileno y gliceril mono-, di- y tri-ésteres de ácidos grasos C₈-C₂₂ de polioxietileno, succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, éteres de polioxietilentalquilo, dioctilsulfosuccinato de sodio, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de azúcares o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.

En otro aspecto, las formulaciones descritas en el presente documento pueden estar contenidas dentro de una cápsula o un comprimido. En algunas realizaciones, la masa total del compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, contenida dentro de la cápsula o del comprimido, varía desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, la cápsula o el comprimido está revestido con un polímero o gelatina, o está encapsulado dentro de una envoltura de gelatina. La cápsula puede ser una cápsula de cubierta dura y puede tener adicionalmente una sección de cabeza sellada con una banda y una sección de cuerpo.

En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para producir formulaciones de la invención. Los procedimientos pueden incluir combinar una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina y un tensioactivo para proporcionar una composición/formulación como se describe en el presente documento. Alternativamente, los procedimientos incluyen combinar un compuesto, {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina, un

ácido farmacéuticamente aceptable, y un tensioactivo para proporcionar composiciones, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I, el ácido y el tensioactivo se combinan mezclando el compuesto y el ácido conjuntamente para proporcionar una sal del compuesto, y posteriormente mezclar la sal del compuesto con el tensioactivo para proporcionar una composición como se describe en el presente documento. El compuesto de fórmula I y el ácido se pueden mezclar solos para formar una pasta o disolviendo el compuesto y el ácido en un disolvente orgánico para formar la sal del compuesto *in situ*.

También se da a conocer un recipiente de envasado farmacéutico, que comprende: un vaso de almacenamiento que comprende una o más cápsulas o comprimidos, comprendiendo la una o más cápsulas o comprimidos una formulación como se realiza en el presente documento.

Las sales del compuesto de fórmula I y las formulaciones de las mismas son útiles en/como formulaciones farmacéuticas o medicamentos en el tratamiento del cáncer y/o en la inhibición de la angiogénesis en un sujeto que lo necesite. Así, en otro aspecto, se proporcionan usos de las sales o de las formulaciones en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer y/o para inhibir la angiogénesis en un sujeto, comprendiendo administrar las sales o formulaciones al sujeto. Se puede usar cualquiera de las sales descritas en el presente documento, incluyendo, pero sin limitarse a, sales de mesilato, esilato y maleato. En algunas realizaciones relacionadas con los usos de las sales o formulaciones en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, la sal o la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una C_{max} después de una administración de dosis única de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 6.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 1.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 500 ng/ml, de aproximadamente 1 a 150 ng/ml, o de 1 a 10 ng/ml del compuesto de fórmula I, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, en el plasma del sujeto.

En otras realizaciones relacionadas con los usos de las sales o formulaciones en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, la sal o la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar una C_{max} en el estado estacionario después de la administración de una vez, dos veces, tres, cuatro veces o más diariamente o semanalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 1.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 500 ng/ml, de aproximadamente 1 a 150 ng/ml o de 1 a 10 ng/ml del compuesto de fórmula I, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, en el plasma del sujeto.

En otras realizaciones relacionadas con los usos de las sales o formulaciones en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, la sal o la formulación se administra en una cantidad suficiente para mantener una C_{min} en el estado estacionario después de la administración de una vez, dos veces, tres, cuatro veces o más diariamente o semanalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 1.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 500 ng/ml, de aproximadamente 1 a 150 ng/ml o de 1 a 10 ng/ml del compuesto de fórmula I, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, en el plasma del sujeto.

En otras realizaciones de los usos de las sales o formulaciones en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC (área bajo la curva) de tiempo cero a tiempo infinito después de una administración de dosis oral única de desde aproximadamente 0,01 hasta 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 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ o de aproximadamente 1 a 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ del compuesto de fórmula I, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, en el plasma del sujeto.

En otras realizaciones de los usos de las sales o formulaciones en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario después de la administración de una vez, dos veces, tres, cuatro veces diariamente o semanalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2.500 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 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 aproximadamente 0,1 a 10 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ del compuesto de fórmula I, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, en el plasma del sujeto. En tales procedimientos de tratamiento, la formulación se administra una vez, dos veces, tres, cuatro veces o más diariamente o semanalmente.

En otras realizaciones relacionadas con los usos de las sales o formulaciones en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, la sal o la formulación se administra en una cantidad suficiente para mantener C_{min} del compuesto de fórmula I, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, en el plasma del sujeto durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 1.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 500 ng/ml, de aproximadamente 1 hasta 150 ng/ml o de 1 hasta 10 ng/ml. Para permitir que se logre rápido el nivel de concentración

en plasma en el estado estacionario, se puede administrar una dosis de carga de la sal o formulación antes de la administración diaria de la sal o formulación. La proporción de la cantidad de dosis de carga con respecto a la cantidad de la dosis diaria es de aproximadamente 3 a 20.

5 En otras realizaciones de los usos de las sales o formulaciones en la preparación de un medicamento para tratar el 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 aguda y crónica, leucemia mielógena aguda y crónica, leucemias mielomonocíticas crónicas, colorrectal, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, linfomas, melanomas, mieloma múltiple, enfermedades mieloproliferativas, neuroendocrino, pulmón, pulmón amicrocítico, pancreático, próstata, células renales, sarcomas y tiroides.

10 **Breve descripción de las figuras**

FIG. 1 A: Micrografía SEM del compuesto de fórmula I como base libre.

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

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

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

15 FIG. 2A: Resultados de sorción para el compuesto de fórmula I como base libre.

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

FIG. 3A: Resultados de sorción para el compuesto de fórmula I como sal de mesilato.

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

FIG. 4A: Resultados de sorción para el compuesto de fórmula I como sal de esilato.

20 FIG. 4B: Resultados de TG/DTA para el compuesto de fórmula I como sal de esilato.

FIG. 5A: Resultados de sorción para el compuesto de fórmula I como sal de maleato.

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

FIG. 6: Gráfico de superposición de los resultados de sorción para la base libre y las sales del compuesto de fórmula I: -♦-, base libre;-•-, sal de maleato;-■-, esilato;-x-, mesilato.

25 FIG. 7: Concentraciones en plasma de la base libre, sales de mesilato y esilato del compuesto de fórmula I después de una única dosis oral de 100 mg.

Descripción detallada

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

Las siguientes abreviaturas y definiciones se usan por toda esta solicitud:

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

35 "IFA" es una abreviatura para ingrediente farmacéutico activo. Como se usa en el presente documento, a menos que se anote de otro modo, IFA se refiere al compuesto: {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina.

"AUC" es una abreviatura para área bajo la curva en un gráfico de la concentración de un compuesto en plasma sanguíneo a lo largo del tiempo.

40 "Celulosa" incluye las diversas formas de celulosa conocidas para su uso en formulaciones farmacéuticas, incluyendo pero sin limitarse a, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, (por ejemplo, N.º 2208, 2906, 2910), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos. Formas adecuadas de celulosa microcristalina para su uso en 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 (disponible de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa.) y mezclas de los mismos.

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

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

10 "Estado estacionario", como se usa en el presente documento, se refiere al tiempo durante la administración repetida de un compuesto en un programa de dosificación fijada, cuando C_{max} y C_{min} en cada intervalo de dosificación llegan a ser constantes a lo largo del tiempo. C_{max} y C_{min} en cada intervalo de dosificación se pueden incrementar al comienzo de la administración repetida de un compuesto en un programa de dosificación fijada. Finalmente, después de un periodo de tiempo, la C_{max} y la C_{min} en un intervalo de dosificación no se incrementarán más y permanecerán constantes a lo largo del tiempo y se consideran en estado estacionario. El tiempo para alcanzar el "estado estacionario" después de la administración repetida de un compuesto en un programa de dosificación fijada depende de la velocidad de eliminación del compuesto en la sangre del sujeto.

15 La croscarmelosa de sodio es carboximetilcelulosa de sodio reticulada.

"Crosopovidona" es un homopolímero reticulado insoluble en agua de 1-vinil-2-pirrolidinona que tiene normalmente un peso molecular promedio determinado empíricamente de más de 1.000.000.

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

"DMSO" es una abreviatura para dimetilsulfóxido.

"EtOAc" es una abreviatura para acetato de etilo.

"EtOH" es una abreviatura para etanol.

25 "Ácido graso", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de los miembros de un amplio grupo de ácidos monobásicos, especialmente los que se encuentran en aceites y grasas animales o vegetales. En algunas realizaciones, el ácido graso es un grupo alquilo o alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 22 carbonos, en el que el ácido carboxílico está en un extremo terminal de la cadena de carbono.

30 "Glicéridos," como se usa en el presente documento, se refiere a ésteres formados entre uno o más ácidos y glicerol. En algunas realizaciones, los ácidos son ácidos grasos. Los glicéridos de cadena media son ésteres de glicerol de ácidos grasos de cadena media que contienen de 6 a 12 átomos de carbono, o, en algunas realizaciones, de 6 a 10 átomos de carbono. Los ácidos grasos de cadena media incluyen: ácido caproico (C₆); ácido caprílico (C₈), ácido cáprico (C₁₀) y ácido láurico (C₁₂). Los glicéridos de cadena larga son ésteres de glicerol de ácidos grasos de cadena larga que contienen de 12 a 22 átomos de carbono, o en algunas realizaciones, de 12 a 18 átomos de carbono.

"HDPE" es una abreviatura para polietileno de alta densidad.

35 "HGC" es una abreviatura para cápsula de gelatina dura.

"HLB" es una abreviatura para equilibrio hidrófilo-lipófilo. Es la proporción de partes hidrosolubles con respecto a solubles en aceite de una molécula y se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

40 (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 líquida de alta resolución.

"HPMC" es una abreviatura para hidroxipropilmetilcelulosa.

"h" es una abreviatura para hora(s).

45 "Hidrófilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un material que se disuelve fácilmente en agua o que disuelve agua. "Disolventes hidrófilos" son disolventes, que disuelven o dispersan un soluto y que por sí mismos también se disuelven en agua o disuelven agua.

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

"Lípido", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquiera de un grupo de compuestos orgánicos, incluyendo, pero sin limitarse a, las grasas, los aceites, las ceras, los esteroides y los triglicéridos, que son insolubles en agua pero solubles en disolventes orgánicos apolares, y son oleosos al tacto.

5 "Lipófilo," como se usa en el presente documento, se refiere a un material que se disuelve fácilmente en lípidos o que disuelve lípidos. "Disolventes lipófilos" son disolventes, que disuelven o dispersan un soluto y que por sí mismos también se disuelven en lípidos o disuelven lípidos.

"CL-EM" es una abreviatura para cromatografía de líquidos - espectroscopia de masas.

"MeOH" es una abreviatura para metanol.

10 "MPEG" es una abreviatura para metoxipoli(etilenglicol), un 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 usa en el presente documento y excepto que se indique de otro modo, MPEG puede tener un peso molecular promedio de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 20.000 g/mol, o mayor.

"MTBE" es una abreviatura para éter metil-terc-butílico.

"RMN" es una abreviatura para resonancia magnética nuclear.

15 "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 realizaciones de la presente invención, el PEG tiene un peso molecular promedio de desde aproximadamente 1.000 g/mol hasta aproximadamente 20.000 g/mol. En otras realizaciones, el PEG tiene un peso molecular promedio de desde aproximadamente 1.000 g/mol hasta aproximadamente 10.000 g/mol, y en otras realizaciones, desde aproximadamente 1.000 hasta
20 aproximadamente 4.000 g/mol.

"Fosfolípido", como se usa en el presente documento, se refiere a 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 se pueden denominar fosfátidos.

25 "PEO" es una abreviatura para óxido de polietileno. Como se usa en el presente documento, y excepto que se indique de otro modo, el óxido de polietileno es un polímero de poliéter de etilenglicol que tiene un peso molecular promedio de más de 20.000 g/mol. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio de PEO es de desde mayor de 20.000 hasta 300.000 g/mol. PEO se puede usar en forma de copolímeros con otros polímeros.

30 El pKa aparente del compuesto de fórmula I se refiere a la constante de ionización aparente del compuesto de fórmula I, según se determina mediante un estudio de solubilidad de perfil de pH. Así, el pKa aparente del compuesto de fórmula I es un término complejo que consiste en tres constantes de ionización superpuestas de los nitrógenos básicos en la fórmula I.

La povidona, como se usa en el presente documento, es un polímero de 1-vinil-2-pirrolidona y que tiene un amplio intervalo de peso molecular promedio. En algunas realizaciones, la povidona tiene un peso molecular promedio de desde aproximadamente 2.500 g/mol hasta aproximadamente 300.000 g/mol, o mayor.

35 "HR" es una abreviatura para humedad relativa.

"ta" es una abreviatura para temperatura ambiente.

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

Fluido gástrico simulado, como se usa en el presente documento, se refiere a fluido gástrico simulado USP/NF.

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

40 "Sorbitán", como se usa en el presente documento, se refiere a sorbitol deshidratado.

"Almidón" se refiere a un carbohidrato complejo que consiste en amilasa y amilopectina. "Almidón pregelatinizado" es almidón que se ha procesado química y/o mecánicamente para romper de todos o parte de los gránulos en presencia de agua y posteriormente se ha secado. Se pueden modificar algunos tipos de almidón pregelatinizado para convertirlos en comprimibles y fluidizables en carácter.

45 "Ácidos grasos de azúcares", como se usa en el presente documento, se refiere a un ácido graso con un resto de azúcar unido.

"Tensioactivo", como se usa en el presente documento, representa "agente activo de superficie", y es una sustancia que disminuye la tensión superficial del medio en el que está disuelta, y/o disminuye la tensión interfacial con otras fases, y, por consiguiente, se adsorbe positivamente en el líquido/vapor y/o en otras interfaces. El término tensioactivo

incluye adicionalmente sustancias apenas solubles que disminuyen la tensión superficial de un líquido dispersándose espontáneamente sobre la superficie del líquido.

"TBAC1" es una abreviatura para cloruro de terc-butilamonio.

"TFAA" es una abreviatura para anhídrido trifluoroacético.

5 "THF" es una abreviatura para tetrahidrofurano.

"TLC" es una abreviatura para cromatografía en capa fina.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o 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 amoniaco. Las sales de bases orgánicas incluyen, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, 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 metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. 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 usa en el presente documento, se refiere a cualquier animal que puede experimentar los efectos beneficiosos de las formulaciones y procedimientos realizados en el presente documento. Así, un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o mezclas de cualquiera de dos o más de los mismos se pueden administrar a cualquier animal que puede experimentar los efectos beneficiosos del compuesto de acuerdo con los procedimientos para tratar el cáncer proporcionados en la presente memoria. Preferentemente, el animal es un mamífero, y en particular un ser humano, aunque no se pretende que sea tan limitado. Ejemplos de otros animales adecuados incluyen, pero no se limitan a, ratas, ratones, monos, perros, gatos, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas y similares.

25 "Tratar", como se usa en el presente documento, se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o detener o ralentizar la progresión adicional o el empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto de cáncer, el tratamiento exitoso puede incluir un alivio de los síntomas, o detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, según se mide mediante 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 incremento en la tasa de supervivencia o beneficio clínico.

"Solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a una asociación de un disolvente con un compuesto, en la forma cristalina. La asociación de disolventes se debe normalmente al uso de los disolventes en la síntesis, cristalización y/o recristalización del compuesto.

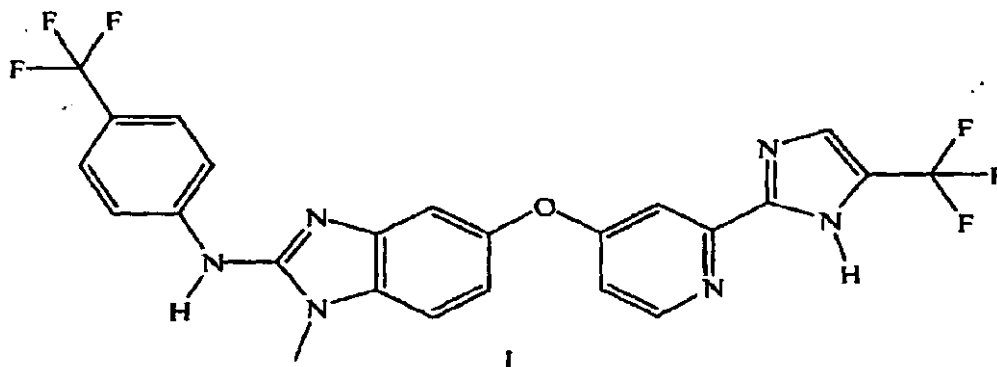
35 "Hidrato", como se usa en el presente documento, se refiere a una asociación de agua con un compuesto, en la forma cristalina. La asociación de agua se debe normalmente al uso del agua en la síntesis, cristalización y/o recristalización del compuesto, y también puede ser un resultado de la naturaleza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

"Aproximadamente", como se usa en el presente documento, junto con un valor numérico establecido, se refiere a un valor dentro de $\pm 10\%$ del valor numérico establecido.

40 Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique de otro modo, "un" o "una" se refiere a "uno/a o más".

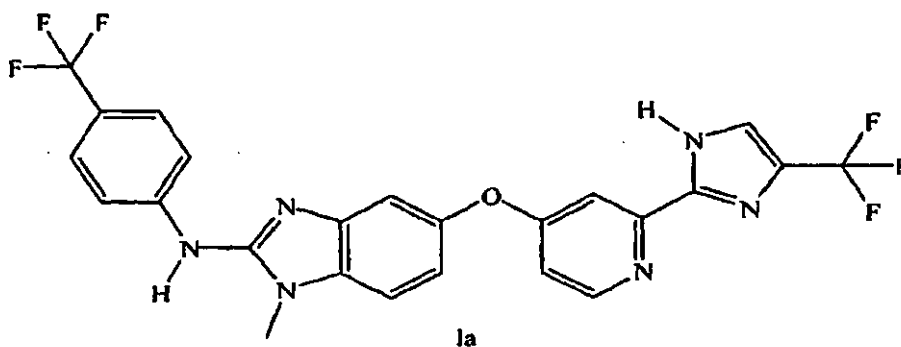
Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que algunos materiales identificados a continuación como pertenecientes a una categoría tal como un tensioactivo, un vehículo polimérico o como un material de revestimiento, pueden entrar dentro de una o más de esas categorías, aunque no se enumeren como parte de las otras categorías. Por ejemplo, hidroxipropilcelulosa es un vehículo polimérico en algunas realizaciones, y/o se puede usar como un revestimiento para una cápsula o comprimido en otras realizaciones. Los expertos en la técnica identificarán fácilmente otros materiales de este tipo, que pertenecen a más de una categoría, pero que se enumeran sólo en una categoría.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporcionan sales y composiciones y formulaciones de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenilo)amina. Más específicamente, la invención en el presente documento se aplica a sales y formulaciones que comprenden sales de un compuesto de fórmula I, y a procedimientos para preparar y usar tales formulaciones. Como se usa en toda esta divulgación, la fórmula I se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



Los expertos en la técnica entenderán que un compuesto de fórmula I, también puede existir en forma de solvatos y/o hidratos y que todos esos solvatos e hidratos están abarcados por el compuesto y la estructura de fórmula I.

5 También se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden presentar el fenómeno de tautomerismo. Como los dibujos de una estructura química sólo pueden representar una forma tautómera posible en cada vez, debe entenderse que el compuesto de fórmula I abarca cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada. Por ejemplo, a continuación se muestra un tautómero posible del compuesto de fórmula I como tautómero Ia:



10 Los expertos en la técnica, reconocerán y entenderán que el compuesto de 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 fórmula I. Asimismo, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I también abarcan los solvatos y/o hidratos correspondientes de las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I.

Sales y formulaciones de sales

15 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-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina. Las sales del compuesto de fórmula I incluyen sales de acetato, tosilato, succinato, lactato, malato, sulfato, maleato, citrato, clorhidrato, fosfato y metanosulfonato. En algunas realizaciones, las sales se seleccionan de clorhidrato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina, etanosulfonato de

20 {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina o metanosulfonato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina, o maleato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina. En

25 algunas realizaciones, las sales del compuesto de fórmula I se seleccionan para tener una solubilidad acuosa mínima de al menos 2, 5 ó 10 veces o más de la base libre. Por ejemplo, tales sales pueden tener una solubilidad de al menos aproximadamente 0,058 mg/ml en agua destilada.

30 En otro aspecto, la invención proporciona una composición o formulación que comprende una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina y un tensioactivo. Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento pueden ser sólidas o líquidas y

generalmente tienen solubilidades y velocidades de disolución mejoradas sobre la base libre no formulada o sales del compuesto de fórmula I.

Aunque se pueden usar muchos ácidos farmacéuticamente aceptables como ácido análogo en sales de ácido de la invención, los ácidos que tienen un pKa de aproximadamente 4,7 o menos de 4,7 son particularmente útiles. Aunque no se pretende que sea tan limitado, debido a que se cree que el pKa aparente del compuesto de fórmula I es de aproximadamente 4,7, los ácidos con pKa en o por debajo de este nivel puede mejorar la solubilidad del compuesto. Así, en algunas realizaciones de composiciones o formulaciones de la invención, el ácido análogo de la sal del ácido tiene una pKa de desde aproximadamente 4,7 aproximadamente -6. En otras realizaciones, el ácido análogo de la sal del ácido tiene una pKa de desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente -6, de aproximadamente 3 a aproximadamente -6, 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, de aproximadamente 3 a aproximadamente -6, y de aproximadamente 3 a aproximadamente -5, de aproximadamente 3 a aproximadamente -3, y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente -3.

Los ácidos análogos 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 alcanosulfónico, ácido inorgánico, ácido polimérico, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Por ejemplo, el ácido análogo 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 ftálico, clorhidrato de creatinina, clorhidrato de piridoxina, clorhidrato de tiamina, clorhidrato de cisteína, clorhidrato de glicina, diclorhidrato de cistina, péptidos, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fosfónico, ácido ortofosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, metabisulfito de sodio, fosfato de potasio monobásico, ácido polifosfórico, ácido polivinilsulfúrico, ácido polivinilsulfónico o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el ácido análogo de la sal de ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido toluenosulfónico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido clorhídrico y ácido metanosulfónico.

Las composiciones y formulaciones de la invención pueden incluir un intervalo de cantidades de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina. Por ejemplo, la cantidad de esta sal puede variar de desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 80% en peso, desde aproximadamente el 0,5% en peso hasta aproximadamente el 70% en peso, desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 50% en peso o desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 25% en peso, basado 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 deseada, y es fácil para los expertos en la técnica determinar la cantidad apropiada para cualquier aplicación concreta basada en la divulgación del presente documento.

Se puede usar cualquier tensioactivo adecuado en las composiciones y formulaciones de la invención. El tensioactivo se usa normalmente para mejorar la humectación de API y de excipientes y prevenir a las sales de ácido de la invención, especialmente las sales del compuesto de fórmula I existentes en el equilibrio de ionización con su base libre en medio acuoso, de de precipitación después de la dilución en solución acuosa, aunque no se pretende que la invención esté tan limitada. Así, en algunas realizaciones, el tensioactivo tiene un valor de HLB de aproximadamente 8 ó mayor de 8. Por ejemplo, el tensioactivo puede tener un valor de HLB de desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 40 o mayor, desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 40, 18, 16, 14, 12 ó 10. En otras realizaciones, el tensioactivo puede tener un valor de HLB de aproximadamente 9, 10, 11 ó 12 a aproximadamente 20, o desde aproximadamente 9 hasta 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 ó de aproximadamente 10 a aproximadamente 15.

Los tensioactivos que se pueden usar en las composiciones o formulaciones de la invención incluyen compuestos de aceite de ricino de polioxietileno, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, mezclas de mono- y di-ésteres de ácidos grasos C₈-C₂₂ de polioxietileno y gliceril mono-, di- y tri-ésteres de ácidos grasos C₈-C₂₂ (por ejemplo, vendidos con los nombres comerciales Gelucire 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 azúcares de polioxietileno sorbitán, ésteres de polioxietilenoalquilo, dioctilsulfosuccinato de sodio, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de azúcares o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el tensioactivo puede ser aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxil 40 estearato, polioxil 150 estearato, polioxil 150 diestearato, succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 407, éster monolaurílico de sorbitán, éster monopalmitílico de sorbitán, éster monoestearílico de sorbitán o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Aún en otras realizaciones, el tensioactivo puede ser succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000, poloxámero 188, Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Gelucire 53/10 o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.

Las composiciones y formulaciones de la invención pueden incluir un intervalo de cantidades del tensioactivo. Por ejemplo, la cantidad del tensioactivo puede variar de desde aproximadamente el 0,01% en peso hasta aproximadamente el 60% en peso, desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 50% en peso o desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 25% en peso basado en el peso total de la composición. La cantidad de tensioactivo en las composiciones y formulaciones de la invención varía con la aplicación deseada, y es fácil para los expertos en la técnica determinar la cantidad apropiada para cualquier aplicación concreta basada en la divulgación del presente documento.

Las composiciones y formulaciones de la invención se caracterizan por tener solubilidad y velocidades de disolución mejoradas en soluciones acuosas sobre la base libre o una sal del compuesto de fórmula I. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición o formulación que incluye un tensioactivo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 0,058 mg/ml en agua destilada o fluido gástrico simulado. En otras realizaciones, la composición o formulación que incluye un tensioactivo tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 0,092, 0,096, 0,46 ó 0,78 mg/ml en agua destilada o en fluido gástrico simulado. Aún en otras realizaciones, la composición o formulación tiene una solubilidad de al menos aproximadamente 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0 ó 2,3 mg/ml en agua destilada o fluido gástrico simulado. En algunas realizaciones, al menos el 90% en peso de una muestra de una composición o formulación de la invención que contiene el equivalente de aproximadamente 100 mg de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina se disuelve en 900 ml de fluido gástrico simulado a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ en aproximadamente 90 minutos o menos de 90 minutos. En otras realizaciones, al menos el 90% 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 realizaciones al menos el 95, 98 ó 99% 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 adicionalmente otros excipientes, 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 su uso como un medio para liberar una sustancia de fármaco. Así, por ejemplo, un vehículo puede ser un vehículo adsorbente, disgregante, aglutinante, lubricante, deslizante o diluyente que facilitará la liberación de una sustancia de fármaco en un sujeto. Los vehículos poliméricos adecuados incluyen povidona reticulada; carboximetilcelulosa de sodio reticulada; polímero de p-ciclodextrina reticulado; dextrano reticulado; carbómero reticulado; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; ftalato-acetato de celulosa; α -, β - o γ -ciclodextrina, β -ciclodextrinas polianiónicas, sulfobutiléter-7- β -ciclodextrina; resinas acrílicas seleccionadas de 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 polimetacrilato, poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), copolímero de metacrilato de amonio, poli(acrilato de etilo-metilmetacrilato-cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato), poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo), alcohol polivinílico con un peso molecular promedio de desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 200.000 g/mol, polivinilpirrolidina/vinilacetato, povidona con un peso molecular promedio de desde aproximadamente 2.500 hasta aproximadamente 300.000 g/mol, polietilenglicol; almidón; almidón glicolato de sodio; celulosa microcristalina; celulosa microcristalina silicificada; polietilenglicol; o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Los vehículos no poliméricos adecuados incluyen lactosa; sorbitol; manitol; carbonato de calcio; fosfato dicálcico; silicato de aluminio y magnesio; talco; silicato de aluminio; bentonita; dióxido de silicio; o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.

Las composiciones y formulaciones de la invención pueden estar contenidas dentro de una cápsula o comprimido. En cápsulas o comprimidos, la masa total de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina puede variar, por ejemplo, de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg o desde 1 hasta aproximadamente 5 mg. En otras realizaciones, la masa total del compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, contenida dentro de la cápsula o comprimido, varía desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 5 mg. Aún en otras realizaciones, la masa total del compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, contenida dentro de la cápsula o comprimido, varía desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 25 mg, o desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 25 mg.

Las composiciones y formulaciones realizadas en el presente documento también pueden incluir aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como un antioxidante, un agente colorante, un agente aromatizante, un conservante, un edulcorante o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Los antioxidantes adecuados para su uso en las formulaciones realizadas incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo,

hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido etilendiaminotetraacético, sales de ácido etilendiaminotetraacético, galato de propilo, metabisulfito de sodio, vitamina E, ésteres de Vitamina E o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Los conservantes adecuados para su uso en las formulaciones realizadas incluyen, pero no se limitan a, butilparabeno, sorbato de calcio, etilparabeno, metilparabeno, monoioglicerol, sorbato de potasio, propilparabeno, benzoato de sodio, sorbato de sodio, ácido sórbico, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Los edulcorantes adecuados para su uso en las formulaciones realizadas incluyen, pero no se limitan a, aspartamo, sales de glicirricina, glicirricinato de monoamonio, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, azúcar, sucralosa o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Los agentes aromatizantes adecuados para su uso en las formulaciones realizadas incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, mentol, aceite de menta, citrato de sodio, vainilla, etilvainilla o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Los agentes colorantes adecuados para su uso en las formulaciones realizadas incluyen, pero no se limitan a, FD&C azul n.º 1, FD&C azul n.º 2, FD&C verde n.º 3, FD&C rojo n.º 3, FD&C rojo n.º 4, FD&C amarillo n.º 5, FD&C amarillo n.º 6, D&C azul n.º 4, D&C verde n.º 5, D&C verde n.º 6, D&C naranja n.º 4, D&C naranja n.º 5, óxidos de hierro, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.

En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente divulgación son soluciones sólidas o dispersiones. En algunas de tales realizaciones, las formulaciones están contenidas dentro de una cápsula o un comprimido. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de cubierta dura, una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda, cápsula de pullulan natural, o una cápsula de cubierta de hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la masa total de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, en la cápsula o comprimido varía desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 400 mg. En algunas realizaciones, la cápsula o el comprimido está revestido con polímero o gelatina, o está encapsulado dentro de una envoltura de gelatina. La cápsula puede ser una cápsula de cubierta dura y puede tener adicionalmente una sección de cabeza sellada con una banda y una sección de cuerpo. Las cápsulas o comprimidos se pueden encapsular dentro de una envoltura de gelatina y la envoltura de gelatina puede incluir adicionalmente un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un edulcorante, un opacificante, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Opcionalmente, las cápsulas o los comprimidos se pueden revestir con un edulcorante, un polímero de celulosa, un polímero de polimetacrilato, ftalato de polivinilacetato, una gelatina, o una mezcla de cualquiera de dos o más. En realizaciones en las que los polímeros de celulosa se usan para revestir una cápsula o comprimido, el polímero de celulosa se puede seleccionar de metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. En realizaciones en las que un polímero de polimetacrilato se usa para revestir una cápsula o comprimido, el polímero de polimetacrilato se puede seleccionar de copolímeros de ácido metacrílico, poli(ácido metacrílico-metilmecrilato), poli(ácido metacrílico-etilacrilato), copolímero de metacrilato de amonio, poli(acrilato de etilo-metilmecrilato-cloruro de trimetilamonioetilmecrilato), poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo), o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.

Procedimientos

En otro aspecto, se proporcionan procedimientos para producir las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento. Así, en algunas realizaciones, los procedimientos comprenden combinar un sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina y un tensioactivo para proporcionar una composición o formulación como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, los procedimientos incluyen combinar un compuesto, {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina, un ácido farmacéuticamente aceptable, y un tensioactivo para proporcionar las composiciones y formulaciones de la invención descrita en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto, el ácido y el tensioactivo se pueden combinar mezclando el compuesto y el ácido conjuntamente para proporcionar una sal del compuesto, y posteriormente mezclar la sal del compuesto con el tensioactivo para proporcionar una composición o formulación como se describe en el presente documento. La sal pueden estar en forma de una pasta que se puede secar y/o procesar adicionalmente antes de que se mezcle con el tensioactivo.

Alternativamente, el compuesto y el ácido se pueden mezclar disolviendo el compuesto y el ácido en un coadyuvante de formulación tal como un disolvente orgánico para formar la sal del compuesto. La sal se puede aislar del disolvente orgánico mediante, por ejemplo, precipitación o retirada del disolvente orgánico a través de evaporación o a presión reducida, o mediante cualquier técnica adecuada conocida por los expertos en la técnica, incluyendo combinaciones de dos o más de tales técnicas. Los disolventes orgánicos adecuados para su uso como coadyuvantes de formulación incluyen cetonas, alcoholes, éteres, ésteres o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Los disolventes orgánicos ejemplares incluyen acetona, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol y mezclas de cualquiera de dos o más. En algunas realizaciones, el coadyuvante de formulación se retira secando por pulverización y/o revistiendo por pulverización la formulación sobre un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una dispersión sólida, y/o moliendo la dispersión sólida para formar gránulos. En algunas realizaciones, los gránulos formados mediante dichos procedimientos tienen un tamaño de menos de 250 µm. En algunas realizaciones, los gránulos se criban (es decir, se hacen pasar a través de un tamiz) para proporcionar una distribución de tamaño uniforme para cargar una cápsula con los gránulos. En realizaciones en las que se preparan comprimidos en lugar de cápsulas, los gránulos se mezclan con

excipiente(s) como se describe a continuación para formar una segunda mezcla, que después se prensa en el comprimido.

5 En algunas realizaciones de procedimientos de la invención, la cantidad de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina varía desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 80% en peso, desde aproximadamente el 0,5% en peso hasta aproximadamente el 70% en peso, desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 50% en peso o desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 25% en peso basado en el peso total de la composición.

10 Todos los procedimientos para preparar las composiciones y formulaciones de la invención pueden incluir adicionalmente combinar un vehículo polimérico o no polimérico con la sal de ácido y el tensioactivo. Cualquiera de los procedimientos puede incluir adicionalmente combinar un antioxidante, un agente colorante, una ciclodextrina, un agente aromatizante, un conservante, un edulcorante, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos con la sal de ácido y el tensioactivo. Los ácidos, tensioactivos, vehículos poliméricos y no poliméricos, antioxidantes, agentes colorantes, ciclodextrinas, agentes aromatizantes, conservantes, edulcorantes y otros excipientes adecuados son como se describen a lo largo de esta divulgación. En algunas realizaciones de procedimientos de la invención, la cantidad de tensioactivo varía desde aproximadamente el 0,01% en peso hasta aproximadamente el 60% en peso, desde aproximadamente el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 50% en peso o desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 25% en peso basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, el antioxidante está presente hasta aproximadamente el 1% en peso basado en el peso total de la formulación. En otras realizaciones, el edulcorante está presente hasta aproximadamente el 2% en peso basado en el peso total de la formulación. En otras realizaciones, el agente aromatizante está presente hasta aproximadamente el 2% en peso basado en el peso total de la formulación.

25 En algunas realizaciones, los procedimientos incluyen adicionalmente formar al menos una cápsula o comprimido con la formulación. En tales cápsulas o comprimidos, la masa total de la sal de ácido farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I varía desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 400 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 25 mg, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 mg o desde 1 hasta aproximadamente 5 mg. En otras realizaciones, la masa total del compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, contenido dentro de la cápsula o comprimido, varía desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg, desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 5 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 5 mg.

35 Aún en otras realizaciones, la masa total del compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, contenido dentro de la cápsula o comprimido, varía desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 mg, desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 25 mg, o desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 25 mg. En algunos de tales procedimientos en los que se forma una cápsula, la cápsula puede ser, pero no se limita a, las cápsulas como se describen anteriormente.

45 El sellado de cápsulas se puede llevar a cabo mediante muchos procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, los procedimientos de sellado incluyen pulverizar una neblina de alcohol y solución acuosa sobre un borde interno de la sección de cabeza para provocar que la cápsula de cubierta dura forme un gel adhesivo, situar la sección de cabeza en posición sobre la sección de cuerpo para formar la cápsula, exponer la cápsula a una temperatura elevada de desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 55°C y dejar que el gel adhesivo se ajuste. En otras realizaciones, las cápsulas se sellan con una banda.

50 Los comprimidos formados mediante los procedimientos dados a conocer se forman, en algunas realizaciones, usando una prensa de comprimidos convencional o un calendario de moldeo con un par de rodillos de moldeo enfriados, de contra-rotación. Así, los procedimientos para preparar formulaciones sólidas incluyen, pero no se limitan a procedimientos de fusión caliente, como se describe anteriormente y a continuación en los ejemplos, y procedimientos de disolución/evaporación del disolvente, tal como se describe anteriormente y a continuación en los ejemplos.

Envasado

55 Los envases farmacéuticos están omnipresentes en toda la industria y la mayoría son muy adecuados para las formulaciones dadas a conocer. Los envases y/o recipientes farmacéuticos para las formulaciones inventivas pueden incluir un vaso de almacenamiento para una o más cápsulas, comprimidos, sellos o pastillas de las formulaciones realizadas en el presente documento. Tales realizaciones de vasos de almacenamiento incluyen los preparados de

cualquiera de un número de polímeros, vidrios y metales farmacéuticamente compatibles, incluyendo, por ejemplo, polietileno de alta densidad. Los envases farmacéuticos dados a conocer incluyen envases de blíster, con al menos una cápsula, comprimido, sello o pastilla de la(s) formulación/formulaciones dada(s) a conocer en el presente documento. Además, tales vasos de almacenamiento pueden incluir una espiral de rayón o algodón y/o un precinto de inducción térmica. El envasado adecuado es ampliamente conocido por los expertos en la técnica y no es limitante de los aspectos más amplios de esta divulgación.

Procedimientos de tratamiento

En otro aspecto, se proporcionan usos en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, inhibir la angiogénesis y/o inhibir la cinasa RAF en un sujeto. En algunas realizaciones, el uso comprende administrar a un sujeto que necesita un tratamiento de cáncer, una composición o formulación como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el uso comprende administrar a un sujeto que necesita un inhibidor de angiogénesis, una formulación realizada en el presente documento. En otras realizaciones, los usos comprenden administrar a un sujeto que necesita un inhibidor de cinasa RAF, una formulación realizada en el presente documento. Las formulaciones se administran normalmente en una cantidad suficiente para proporcionar una C_{max} de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5.000 ng/ml, desde aproximadamente 0,1 hasta 1.000 ng/ml, de aproximadamente 0,1 a 500 ng/ml, o de aproximadamente 1 a 150 ng/ml y/o un $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5.000 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5.000 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.000 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ del compuesto de fórmula I, de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o de una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, en el plasma del sujeto. Sin embargo, mientras que las tasas de dosificación ejemplificadas se usaron en estudios controlados, las dosificaciones administradas de API en un sujeto pueden variar de desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 50 mg por kilogramo de masa corporal del sujeto, incluyendo de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, o desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 1, 2, 3, 4 ó 5 mg/kg.

Se proporcionan regímenes de tratamiento y procedimientos para tratar un sujeto con un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, los usos en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto incluyen administrar una formulación de un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos, una vez, dos veces, tres veces, cuatro o más veces al día. En algunas realizaciones, la administración de tales formulaciones incluye ciclos de tratamiento para la administración de tales formulaciones diariamente durante 7, 14, 21 ó 28 días, seguido de 7 ó 14 días sin la administración de la formulación. En otras realizaciones, el ciclo de tratamiento incluye la administración de la formulación diariamente durante 7 días, seguido de 7 días sin la administración del compuesto. En algunas realizaciones, el ciclo de tratamiento se repite una o más veces.

Como se destaca anteriormente, se puede usar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diversos cánceres en un sujeto. En algunas realizaciones, el cáncer que se va a tratar incluye, pero no se limita a, cánceres de vejiga, mama, cerebro, cabeza y cuello, hígado, tracto biliar, carcinomas, leucemias linfoides aguda y crónica, leucemias mielógenas aguda y crónica, leucemias mielomonocíticas crónicas, colorrectal, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, linfomas, melanomas, mieloma múltiple, enfermedades mieloproliferativas, neuroendocrino, pulmón, pancreático, próstata, células renales, sarcomas y tiroides.

En cualquier formulación, procedimiento, o empaquetamiento de la presente invención se contempla que donde así se proporcionen cápsulas, también se pueden proporcionar comprimidos y donde así se proporcionen comprimidos, también se pueden proporcionar cápsulas. Donde así se proporcionen comprimidos y/o cápsulas, también se pueden proporcionar sellos y/o pastillas.

Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que todos los intervalos discutidos pueden describir y necesariamente también describen todos los subintervalos en éstos para todos los fines y que todos estos subintervalos también forman parte de esta invención. Cualquier intervalo enumerado se puede reconocer fácilmente ya que describe y permite suficientemente que se descomponga el mismo intervalo al menos en mitades, tercios, cuartos, quintos, décimos, etc. iguales. Como un ejemplo no limitante, cada intervalo discutido en el presente documento se puede descomponer fácilmente en un tercio inferior, tercio medio y tercio superior, etc.

Las presentes realizaciones, así descritas de forma general, se entenderán más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de la presente invención.

Parte Experimental

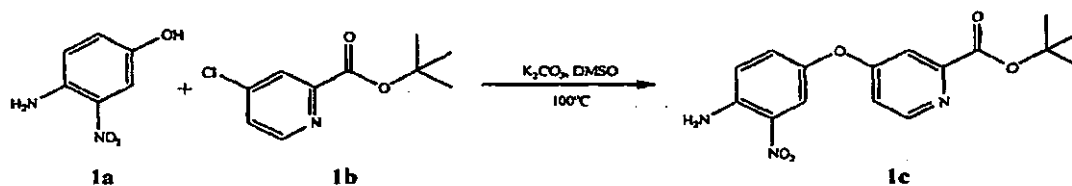
Se proporcionó la nomenclatura para los compuestos usando el software ACD Name versión 5.07 (14 de noviembre de 2001) disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., el software de marca ChemInnovation NamExpert + NomenclatorTM disponible de ChemInnovation Software, Inc., y AutoNom versión 2.2 disponible en el paquete de

software ChemOffice® Ultra, versión 7.0 disponible de CambridgeSoft Corporation (Cambridge, MA). Algunos de los compuestos y materiales de partida se nombraron usando la nomenclatura IUPAC estándar.

Se pueden obtener diversos materiales de partida a partir de fuentes comerciales y preparar mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica.

5 **Ejemplo 1:** Síntesis de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometil-fenil)amina (fórmula I)

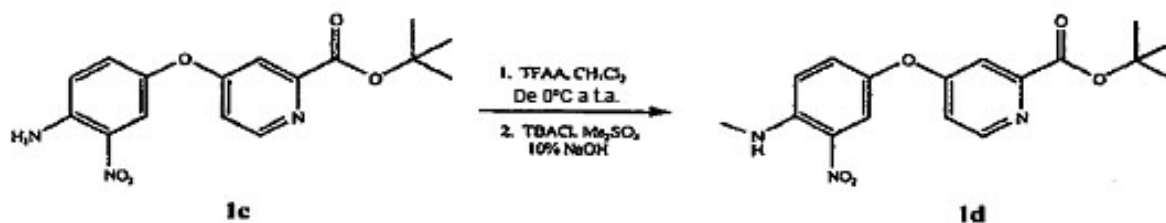
Etapa 1



10 Se equipó con un agitador mecánico un matraz de tres bocas de 500 ml y se cargó con K_2CO_3 (4,15 g, 30 mmol). Se selló el vaso, se evacuó, y se secó con llama. Se dejó que el aparato enfriara hasta ta y se purgó con argón. Al matraz de reacción se añadió 4-amino-3-nitrofenol **1a** (3,08 g, 20 mmol), 4-cloropiridina-2-carboxilato de terc-butilo **1b** (5,2 g, 24 mmol) y DMSO seco (30 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla resultante y se calentó hasta $100^\circ C$ durante ~ 14 h.

15 Se vertió la reacción sobre tampón fosfato helado (pH = 7) y se aclaró bien el matraz de reacción con MTBE y agua. Se filtró la mezcla bifásica combinada a través de Celite (> 2 cm de lecho). Se fraccionaron las capas y se separaron y se extrajo la fase acuosa con MTBE (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (5 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. Se adsorbió el residuo en bruto sobre SiO_2 , y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 de hexanos/EtOAc) para dar 4,92 g (14,9 mmol, rendimiento del 74%) de **1c** como un sólido marrón amarillo. RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 2,8, 5,8$, Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,15 (s ancho, 2 H), 1,62 (s, 9 H); RMN- ^{13}C (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.

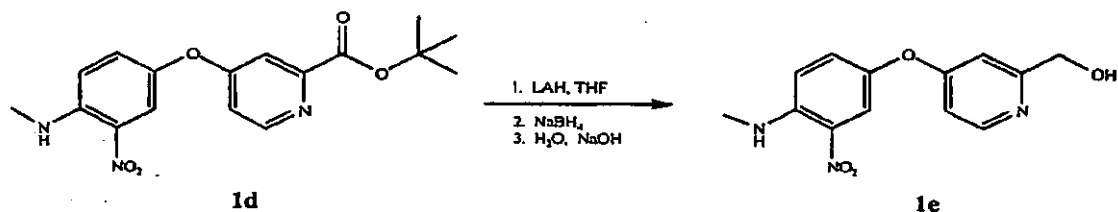
Etapa 2



25 A una solución de **1c** (5,62 g, 17 mmol) en CH_2Cl_2 (85 ml) a $0^\circ C$ se añadió TFAA (2,4 ml, 3,6 g, 17 mmol). Después se retiró el baño de enfriamiento y se mantuvo la reacción a ta durante 2 h. Se enfrió la reacción hasta $0^\circ C$ y se añadieron TBAC1 (2,5 g, 8,5 mmol), Me_2SO_4 (3,2 ml, 4,3 g, 34 mmol), y NaOH al 10% (34 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla resultante durante 4 h a ta. Se diluyó la reacción con agua y las capas resultantes se repartieron y se separaron. Se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 x 100 m), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. Se adsorbió el residuo en bruto sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1, 2:1, 1:1, 1:2 de hexanos/EtOAc) para dar 4,5 g (13,0 mmol, 76%) de **1d** como un sólido amarillo-naranja. RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,04 (d ancho, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,25 (dd ap., $J = 2,8, 9,1$ Hz, 1H), 6,91 (m, 2 H), 3,04 (d, $J = 4,9$ Hz, 3 H), 1,59 (s, 9 H); RMN- ^{13}C (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.

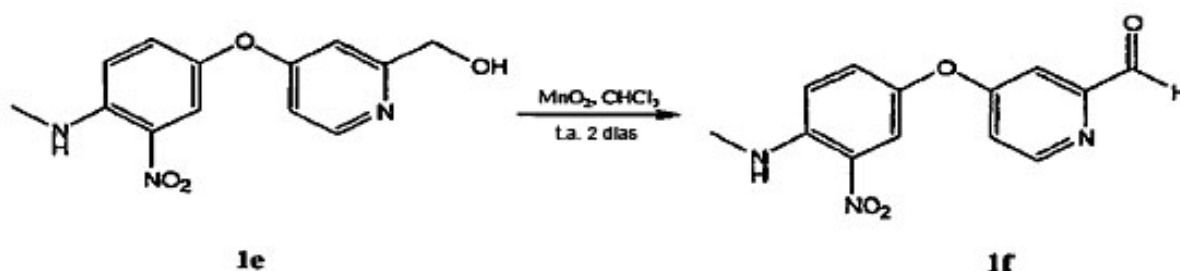
35

Etapa 3



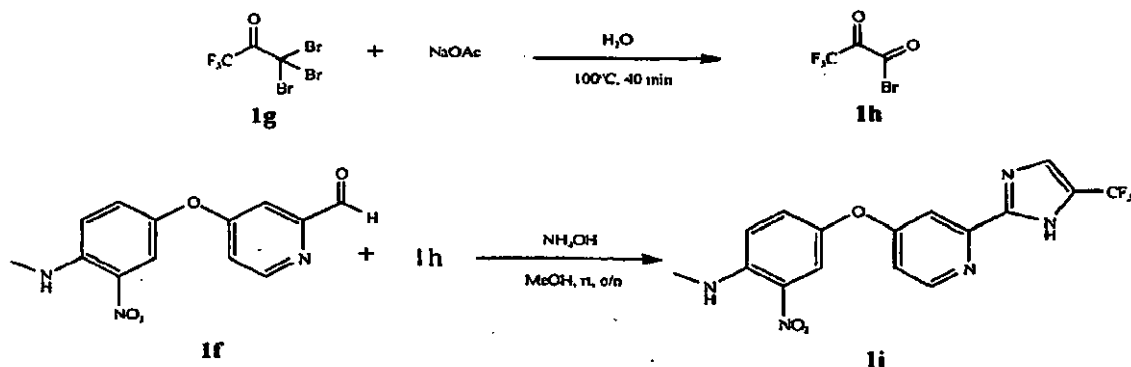
Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de de 500 ml secado con llama purgado con N₂, con LAH (3,0 g, 75 mmol) y THF seco (240 ml). Se enfrió la suspensión resultante hasta 0°C y se añadió lentamente **1d** (20,7 g, 60 mmol) manteniendo la temperatura de reacción interna por debajo de 5°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h seguido de agitación a ta durante toda una noche. Se añadió NaBH₄ (2,27 g, 60 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante una hora adicional a ta. Después de determinar que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con adición gota a gota sucesiva de agua (3 ml), 15% de NaOH (3 ml) y agua (9 ml). Se filtró la mezcla resultante a través de Celite y se lavaron los sólidos restantes con EtOAc y MeOH. Se evaporaron las partes orgánicas combinadas y se adsorbió el residuo en bruto resultante sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (97:3 de CH₂Cl₂/MeOH) para dar 7,63 g (27,7 mmol, 46%) de un sólido naranja rojizo como **1e**. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (s ancho, 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).

Etapa 4



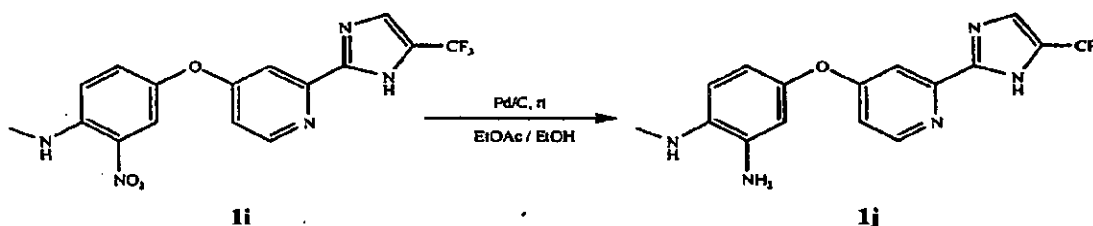
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con **1e** (1,38 g, 5,0 mmol), MnO₂ (6,52 g, 75 mmol) y CHCl₃ (20 ml). Se agitó la suspensión resultante a ta durante 2 d. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavaron sucesivamente los sólidos restantes con CHCl₃ y EtOH. Se evaporaron las partes orgánicas combinadas, se absorbió sobre gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (98:2 de CH₂Cl₂/MeOH) para dar 790 mg (2,89 mmol, 58%) de un sólido naranja como **1f**. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,01 (s, 1), 8,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,09 (s ancho, 1H), 7,96 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,75 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,47, 5,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,35 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 5,23 Hz, 3 H).

Etapa 5



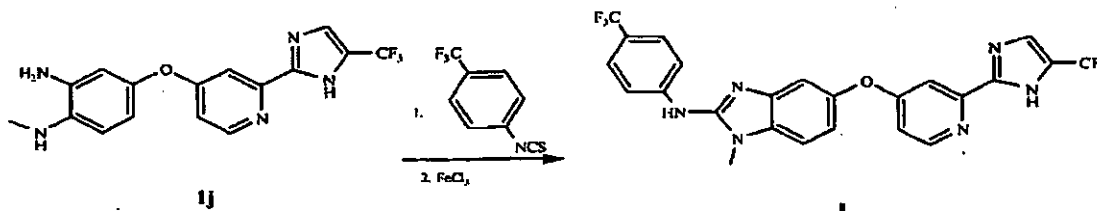
Se añadió cetona **1g** (Lancaster, 25,75 ml, 136,5 mmol) a una solución de acetato de sodio (NaOAc) (22,4 g, 273 mmol) en H₂O (60 ml) y se calentó la solución resultante hasta 100°C durante 10 min. Después de enfriar hasta ta, se añadió la solución de **1h** a una suspensión de **1f** (25 g, 91 mmol) en NH₄OH (150 ml) y MeOH (450 ml). Se agitó la mezcla a ta durante toda una noche. TLC (95:5 de CH₂Cl₂/MeOH) mostró un consumo completo de **1f**. Se concentró el producto en bruto en una suspensión espesa acuosa, y se fraccionó con solución saturada de Na₂CO₃ y CH₂Cl₂. Se extrajo tres veces la fase acuosa con CH₂Cl₂, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó con MgSO₄, y se concentró para dar 31,6 g de **1i** (83 mmol) como un sólido naranja (rendimiento del 91%). No se requirió purificación adicional.

Etapa 6



Se roció una suspensión espesa de **1i** (45,76 g, 120 mmol) en MeOH (220 ml) y EtOAc (200 ml) con N₂ durante 20 minutos y después se cargó con una suspensión de Pd/C al 10% (12,77 g, 120 mmol) en MeOH (60 ml). Se purgó la reacción con H₂ y se mantuvo en una atmósfera de H₂ durante 2 días. Se filtró la reacción a través de un lecho de Celite y se lavaron sucesivamente los sólidos recogidos con MeOH y EtOAc. Se evaporaron los filtrados orgánicos combinados, y se mezcló azeotrópicamente el sólido resultante con CH₂Cl₂ y se secó durante toda una noche, a vacío, para dar 40,17 g (115 mmol) de **1j** como un polvo canela (rendimiento del 96%). CLEM *m/z*336,1 (MH⁺), *t_R*= 1,81 min.

Etapa 7



Se añadió isotiocianato de 4-(trifluorometil)fenilo (23,37 g, 115 mmol) a una solución de agitación de **1j** (40,17 g, 115 mmol) en MeOH (460 ml) a ta. Se mantuvo la reacción a ta durante 16 h. Después de determinar que se completó la reacción, se añadió una solución de FeCl₃ (20,52g, 126,5 mmol) en MeOH (50 ml) a la reacción y se agitó la mezcla resultante a ta durante toda una noche. Se añadió la mezcla de reacción en bruto a un embudo separador de 3 l que contenía EtOAc (750 ml) y agua (750 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (se guardó la fase acuosa). Se combinaron las fases orgánicas, se lavó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃, agua, y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se concentró. Se hizo básica (pH = 10) la fase acuosa guardada mediante la adición de solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se añadió la suspensión espesa resultante a un embudo separador de 3 l que contenía EtOAc (500 ml). Se agitó la mezcla y se filtró la emulsión resultante a través de papel de filtro, y después se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 500 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, después se secó (MgSO₄), se añadió al material previamente extraído y se concentró. Se trituro el producto combinado con CH₂Cl₂ (500 ml), se adsorbió sobre SiO₂ y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida. Una última trituration de material con CH₂Cl₂ produjo el compuesto de fórmula I como un sólido blanco, puro. CLEM *m/z*519,1 (MH⁺); RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (d ap., J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 2,5, 5,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H); CLEM *m/z* = 519,0, *t_R*= 2,57 min (MH⁺); Anal. calc. para C₂₄H₁₆F₆N₆O: C 55,6, H 3,11, N 16,21; Hallado: C 55,81, H 3,43, N 16,42; p.f.: 217-220°C (dec.).

Ejemplo 2: Solubilidad Acuosa o API

Se evaluó la solubilidad acuosa del compuesto de fórmula I como una función de pH. Se determinó la solubilidad del compuesto de fórmula I usando el procedimiento de matraces 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. Se ajustó la fuerza iónica de cada una de estas soluciones a 0,15

usando cloruro de potasio. Se añadieron cantidades en exceso del compuesto de fórmula I a una alícuota de 1 ml de cada una de las soluciones anteriores en tubos de polipropileno de 1,5 ml. Se agitaron los tubos a temperatura ambiente durante 5 días antes del análisis. El día del análisis, se centrifugaron los tubos a 15.000 revoluciones por minuto (rpm) usando una microcentrifuga a 22°C durante 20 minutos. e midió la concentración de compuesto de fórmula I en el sobrenadante mediante HPLC. Se midió el pH del sobrenadante usando un medidor de Orion pH, que se calibró antes de usar.

La solubilidad acuosa del compuesto en diversos pH se recoge en la tabla 1 siguiente. Tal Como se muestra, {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il}-(4-trifluorometilfenil)amina es prácticamente insoluble en agua.

Tabla 1: Solubilidad acuosa de API como una función de pH

pH	Solubilidad (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

Ejemplo 3: Preparación de sales del compuesto de fórmula I

Se preparó el compuesto de fórmula I como se describe en el ejemplo 1. Ácido Clorhídrico (HCl), hidróxido de sodio (NaOH), ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico eran todos de grado de la Farmacopea de los Estados Unidos-Formulario Nacional (USP-NF) o de grado ACS.

Se llevó a cabo la conversión del compuesto de fórmula I a diversas formas de sal por medio de una reacción ácido-base en un medio líquido orgánico seguido de una evaporación lenta del disolvente orgánico, excepto para las sales de mesilato, esilato y maleato sales que se prepararon como se describe en el ejemplo 6, a continuación. Se disolvió una cantidad pesada con precisión del compuesto de fórmula I (443,4 mg) en un total de 8,39 ml de una mezcla de disolvente compuesta de 7,39 ml de acetona y 1 ml de metanol. Se situaron alícuotas de 0,567 ml de esta solución en tubos de polipropileno de 1,5 ml para dar 30 mg del compuesto sólido de fórmula I después del secado. Se colocaron los tubos que contenían el compuesto de fórmula I durante toda una noche en la campana de emisión de gases químicos para secar el aire. se añadieron cantidades equimolares de los respectivos ácidos análogos a los viales a partir de soluciones de acetonitrilo (ACN) de los ácidos (1 ml de soluciones de ácido 57,86 mM). Se agitaron las resultantes suspensiones de sal convertidas durante toda una noche a temperatura ambiente. El día siguiente, se disolvieron las suspensiones de sal mediante la adición de 0,5 ml de metanol, se agitó durante 1 hora y se dejó secar al aire en la campana de emisión de gases químicos. Después del secado, los materiales de sal sólidos se sometieron a examen microscópico y a prueba de solubilidad acuosa. se llevó a cabo el examen microscópico con un microscopio de luz polarizada para evaluar la naturaleza cristalina de los materiales. Se llevaron a cabo estudios de solubilidad de sal añadiendo un exceso de material de sal sólido a 1 ml de agua desionizada en tubos de polipropileno de 1,5 ml y agitando durante 48 horas a temperatura ambiente. Entonces se centrifugaron los tubos a 15.000 rpm durante 20 minutos a 22°C en una microcentrifuga. Se midieron las concentraciones de las diversas sales en el sobrenadante mediante HPLC y se midió y se registró el pH de cada. Después se descartó el sobrenadante y se volvieron a suspender los sedimentos en agua desionizada para otra determinación de solubilidad.

Se llevaron a cabo análisis de HPLC usando el módulo de separación de Waters Alliances™ 2695, equipado con un detector de haz de diodos de Waters 2996. Se llevó a cabo la separación usando una columna de HPLC de fase inversa de Synergi Hidro-RP C 18 de 4,6 x 150 mm a una temperatura de 35°C. Las condiciones de la fase móvil consistieron en ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA) en agua (disolvente A) y TFA al 0,1% en ACN (disolvente B). Se mantuvo el flujo a 1 ml/min con la elución de gradiente lineal mostrada en la tabla 2.

Tabla 2: Gradiente del disolvente de HPLC

Tiempo (min)	% de disolvente A	% de disolvente B
0	95	5
40	40	60

45	95	5
50	95	5

Se llevaron a cabo análisis cuantitativos del compuesto de fórmula I a una longitud de onda de 254 nm usando una curva estándar externa.

En un intento de aumentar la solubilidad acuosa y la velocidad de disolución del compuesto de fórmula I, se cribaron inicialmente diez ácidos para determinar su capacidad para formar sales con la base libre del compuesto de fórmula I. Los ácidos incluyeron ácidos relativamente débiles tales como ácidos acético y láctico. También incluyeron ácidos fuertes tales como ácidos sulfúrico, clorhídrico, toluenosulfónico y metanosulfónico como se muestra en la tabla 3.

Se evaluó microscópicamente la naturaleza cristalina de cada una de las sales recogidas usando un microscopio de luz polarizada. Como se muestra en la tabla 3, el examen microscópico de las sales recogidas indicó que algunas sales eran cristalinas y otras eran mezclas de fases cristalinas y amorfas. Cuando se evaluaron las sales para determinar su solubilidad acuosa de equilibrio, presentaron niveles bajos de solubilidad y pH bajo de las soluciones saturadas. Dada la naturaleza muy débilmente básica del compuesto de fórmula I, se asumió que las sales se disociaron en medio acuoso y revirtieron mayoritariamente de nuevo a la base libre y los respectivos contraiones de ácido libre durante el procedimiento de equilibración. Por lo tanto, se recogieron los sólidos residuales en estas suspensiones acuosas, y se evaluó su solubilidad acuosa en agua desionizada recién añadida. Como se muestra en la tabla 3, la solubilidad obtenida es consistente con la de la base libre confirmando que las sales revirtieron de nuevo a la base libre después de entrar en contacto con agua. El comportamiento observado de las sales del compuesto de fórmula I no es inesperado dada la basicidad débil y la solubilidad acuosa intrínseca baja del compuesto. Una inspección más detallada del perfil de pH-solubilidad del compuesto de fórmula I en la tabla I revela que el compuesto no alcanza la solubilidad máxima ni en el pH más bajo probado, es decir, pH 1,36. Esto indica que el pH de una solución saturada de una sal de fórmula I es menor de 1,36. Se sabe que las sales que requieren un pH bajo para alcanzar la solución saturada son inestables y revierten de nuevo a la base libre cuando están 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 Wemauth C.G. (Eds). 2002, Wiley-VCH).

Tabla 3: Sales del compuesto de fórmula I

Sal	Crystalinidad ¹	Solubilidad ² (mg/ml)	pH ³	Solubilidad de 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
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	Cristalino	0,096	2,415	0,017
Citrato	Mezcla	0,155	2,405	0,006
Clorhidrato	Cristalino	0,457	2,079	0,010
Metanosulfonato	Cristalino	0,774	1,992	0,004

¹Se evaluó la cristalinidad mediante un microscopio de luz polarizada

²Solubilidad acuosa de sales recogidas de disolvente orgánico

³pH de la soluciones acuosas saturadas

⁴Solubilidad acuosa de sólidos residuales recogidos de las soluciones acuosas saturadas

Ejemplo 4: Formulaciones de dosificación sólidas en cápsula

El API, una base débil, presenta un incremento de la solubilidad acuosa mientras disminuye el pH del medio. Así, se puede mejorar la solubilidad acuosa de API con su conversión en una forma de sal ácida. Se eligieron dos ácidos, es

decir, ácido clorhídrico y ácido metanosulfónico como ácidos prototípicos para convertir la base libre API en sus formas de sal.

Se preparó el compuesto de fórmula I como se describe en el ejemplo 1. Se seleccionaron como los tensioactivos succinato de d- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS; Eastman Chemicals), Gelucire 44/14 (Gattefosse), Poloxámero 188 (Plurónico F-68; Sigma chemicals), y polioxilo 40 estearato (Myrj 52-S, Uniqema) para ayudar como agentes humectantes y potenciadores de solubilidad acuosa para la base libre de API. Se eligieron estos tensioactivos debido a que tienen valores de HLB más altos y son sólidos a temperatura ambiente. Se eligieron Crospovidona (BASF), glicolato de sodio almidón, y Almidón 1500 (Colorcon) como disgregantes potenciales. Se usaron Avicel PH 101 (FMC), Povidona K30 (BASF) y sílice ahumada (Degussa Corporation) como un agente voluminizador, un aglutinante y un deslizante, respectivamente. Se usaron PEG 8000, ácido oleico, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico y acetona como se recibieron.

Preparación de la formulación

Se prepararon las formulaciones usando tres enfoques: (1) empleando directamente una forma salina recogida de la fórmula, (2) utilizando potenciadores de solubilidad acoplados con la formación de sal *in-situ* y (2) utilizando potenciadores de solubilidad solos. Las formulaciones preparadas usando estos enfoques se resumen en las tablas 4 y 5, respectivamente.

1. Uso de formación de sal recogida e *in-situ* para preparar diversas formulaciones

Tabla 4: Formulaciones usando diversos procedimientos de formación de sal

Ingredientes	Composición, %, p/p				
	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4	n.º 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 metanosulfónico	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
Poloxámero 188	36,09	36,14	30,62	30,56	18,19
TPGS	4,60	4,54	4,01	3,82	9,41
Sílice ahumada	1,39	1,32	0	0	1,81
TOTAL	100	100	100	100	100
Peso de carga de cápsula, mg	368	368	425	435	419
Dosis de API diana, mg	100	100	100	100	100
Coadyuvante farmacéutico, retirado después de la preparación					

Las formulaciones n.º 1 y n.º 2 de la tabla 4, que emplearon formas salinas recogidas (es decir, pre-aisladas), se prepararon como sigue: Se disolvieron 3 g de API en 25 g de acetona y se mezclaron con 1 g de HCl al 37% o bien 1 g de ácido metanosulfónico (aproximadamente dos veces la proporción equimolar con respecto a API). Se apartó la solución amarilla clara así formada intacta durante varias horas hasta que la forma salina del API precipitó completamente de la solución. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó. Se mezcló la forma salina con el resto de los excipientes (excepto sílice ahumada) y se granuló en húmedo con aproximadamente 1,5 ml de agua en un triturador. Después se secó la granulación en una campana de flujo laminar a temperatura ambiente durante más de 24 horas. Se mezcló la granulación seca con sílice ahumada en el triturador. Se almacenó la granulación resultante en un vial de vidrio de centelleo de 10 ml hasta que se necesitó para su uso posterior. Se cargaron aproximadamente 368 mg de la granulación (es decir, equivalente a una dosis de base libre de API de 100 mg) en cápsulas de gelatina duras de tamaño 00.

Las formulaciones n.º 3 y n.º 4 de la tabla 4, que son formas salinas preparadas *in situ*, se prepararon como sigue: Se mezclaron bien 3 g de API con aproximadamente 3 g de HCl al 37% o bien aproximadamente 3 g de ácido

metanosulfónico (aproximadamente seis veces la proporción equimolar con respecto a API) usando una espátula para formar una pasta homogénea. Se apartó la pasta durante toda una noche. Se mezcló la pasta con los otros excipientes y se granuló con aproximadamente 1,5 ml de agua en un triturador. Se secó la granulación resultante y se almacenó en un vial de vidrio de centelleo de 10 ml hasta que se necesitó para su uso posterior. Se cargaron aproximadamente 435 mg de la granulación (es decir, equivalente a una dosis de base libre de API de 100 mg) en cápsulas de gelatina duras de tamaño 00.

La formulación n.º 5 de la tabla 4 se preparó con sal clorhidrato *in-situ* como sigue: Se mezcló API con PEG 8000 a aproximadamente 60°C para formar una pasta. Se mezcló la pasta con solución de HCl al 37%. Se añadieron Poloxámero 188 y TPGS a la masa fundida en caliente y se mezcló bien hasta que se formó una masa fundida homogénea. Se extendió la masa fundida sobre un papel de aluminio como láminas fina y se dejó enfriar. Se cortaron las hojas, se molieron en un triturador, y se mezclaron con sílice ahumada para formar gránulos. Se cargaron aproximadamente 420 mg de los gránulos (es decir, equivalente a una dosis de base libre de API de 100 mg) en cápsulas de gelatina duras de tamaño 00.

2. Ejemplos comparativos: Granulación húmeda con tensioactivos como potenciadores de solubilidad

Tabla 5: Formulaciones usando potenciadores de solubilidad

Ingredientes	Composición, %, p/p		
	n.º 6	n.º 7	n.º 8
Base libre de API	11,4	12,8	20
PEG 8000	38,6	49,4	0
Gelucire 44/14	0	0	39,7
polioxil 40 estearato	30,6,	0	0
TPGS	0	9,9	0
Glicolato de sodio almidón	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 carga de cápsula, mg	877	781	500
Dosis de API diana, mg	100	100	100

Los prototipos de formulación n.º 6, n.º 7 y n.º 8 de la tabla 5 se prepararon como sigue: Se mezclaron todos los ingredientes designados para cada prototipo de formulación y se granuló en un triturador usando 2-2,5 ml de agua. Se secó la granulación y se cargó en cápsulas de gelatina dura de tamaño 00 de modo que cada cápsula contenía 100 mg de base libre de API.

Metodología de disolución

Se llevó a cabo la prueba de disolución en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) a 37±0,5°C usando un aparato de disolución USP de tipo 2. Se llevó a cabo la prueba de disolución a una velocidad de rotación de palas de 100 rpm. Se usaron inmersores para evitar que las cápsulas floten. Se retiraron aproximadamente 2,5 ml de muestras a través de un filtro instalado grueso a intervalos de 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Se filtraron adicionalmente las muestras a través de filtros de disco de 0,45 µm y se sometió a ensayo usando un procedimiento de HPLC. Los perfiles de disolución de las formulaciones preparadas usando los tres enfoques se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Perfiles de disolución de API de formulaciones en cápsula en medios SGF

Tiempo, min	% de API liberado							
	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4	n.º 5	n.º 6	n.º 7	n.º 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 n.º 1-5 se prepararon usando potenciadores de solubilidad y un enfoque de formación de sal *in-situ*.

Las formulaciones n.º 6-8 se prepararon usando el enfoque sólo con potenciadores de solubilidad.

En una aproximación que acopla potenciadores de solubilidad con el enfoque de formación de sal *in situ*, se logró la formación de sal disolviendo tanto API como un ácido en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetona o PEG 8000 fundida (por ejemplo, n.º 1, n.º 2 y n.º 5) y recogiendo la sal que precipita aparte de la solución para el procesamiento adicional o bien mezclando directamente ambos componentes conjuntamente en el ácido y granulando en húmedo la mezcla con un fluido de granulación (por ejemplo, n.º 3 y n.º 4). Los resultados sugieren que los perfiles de disolución no se ven influidos por el tipo y la proporción equimolar de ácido usado (ácido clorhídrico frente a ácido metanosulfónico) o bien por el procedimiento o proceso empleado en generar la precipitación de sal *in situ* (precipitación de disolvente frente a granulación directa en presencia de un ácido) para preparar los gránulos. La cápsula resultante proporcionó una disolución muy rápida, es decir, se liberó >90% de API a partir de las cápsulas en < 530 minutos. En contraste, las formulaciones preparadas utilizando el enfoque sólo con potenciadores de solubilidad (por ejemplo, n.º 6, n.º 7 y n.º 8) proporcionó una disolución menos que óptima de las cápsulas.

Ejemplo 5: Formulaciones de dosificación sólidas en cápsulas y comprimidos

Procedimiento 1: Granulación húmeda

En los procedimientos de granulación húmeda, se mezclan API y un ácido en una proporción molar de 1:1 a 1:6, con o sin agua desionizada, en un mezclador para formar el fluido de granulación. Después, se granulan en húmedo los otros ingredientes inactivos usando el fluido de granulación. La mezcla húmeda resultante se seca y se muele para dar gránulos uniformes. Se pueden añadir excipientes adicionales a los gránulos para producir una mezcla final. Se carga la mezcla final en cápsulas de HPMC o de gelatina de dos piezas. Se puede comprimir opcionalmente la mezcla final en comprimidos. Se puede revestir adicionalmente el comprimido o la cápsula para modificar su perfil de liberación, para mejorar su apariencia/sabor y/o para proteger el producto del ambiente del almacenamiento.

Formulación 9

Se mezclan en seco glicolato de sodio almidón, poloxámero 188, y celulosa microcristalina en un granulador de International Key KG5. Se disuelve API en ácido clorhídrico al 5% en un vaso de precipitados y se transfiere al KG5 como el fluido de granulación. Se mezcla la granulación a una velocidad de impulsor de 400 rpm y una velocidad de trituración de 2.000 rpm durante 1 minuto. Se secan los gránulos en un horno a 40°C hasta que el contenido en humedad de la granulación es menor del 10%. Después se cribaron los gránulos formados a través de un tamiz de malla n.º 20. Se mezclan los gránulos cribados con más celulosa microcristalina y glicolato de sodio almidón en un mezclador tipo V durante 5 minutos. Se añaden dióxido de silicio y ácido esteárico a la mezcla y se mezcla durante un tiempo adicional de 3 minutos. Después se descarga la mezcla final del mezclador tipo V y se comprime en comprimidos usando una prensa Carver con una herramienta cóncava estándar redonda de ½ pulgada.

Formulación de gránulos

Ingrediente	% p/p
API	12,5
Ácido clorhídrico	4,75
Glicolato de sodio almidón	20,0
Poloxámero 188	10,0
Celulosa microcristalina	52,75
Total	100

Formulación de comprimido

Ingrediente	Cantidad por comprimido, mg
Formulación de gránulos	400 mg (equivalente a 50 mg de API)
Celulosa microcristalina	158 mg
Glicolato de sodio almidón	20 mg
Dióxido de silicio	10 mg
Ácido esteárico	12 mg
Peso de comprimido total	600 mg

Procedimiento 2: Granulación húmeda

5 Se mezclan API y vehículos se mezclaron en un mezclador de alto cizallamiento o un mezclador planetario. Después se añade una solución ácida a la mezcla seca como fluido de granulación. Después se puede secar y moler adicionalmente la mezcla húmeda resultante para dar gránulos uniformes. Se pueden añadir excipientes adicionales a los gránulos para producir una mezcla final. Después se carga la mezcla final en una cápsula de HPMC o de gelatina de dos piezas. Se puede comprimir alternativamente la mezcla final en un comprimido. Se puede revestir adicionalmente el comprimido o la cápsula para modificar su perfil de liberación, para mejorar su apariencia/sabor o para proteger el producto del ambiente del almacenamiento.

10 *Formulación 10*

15 Se mezclan en seco API, crospovidona, poloxámero 188, y celulosa microcristalina en un granulador de alta velocidad de PMS. Se añade ácido metanosulfónico diluido a la mezcla seca para formar gránulos húmedos. Se secan los gránulos húmedos resultantes en un secador de lecho fluido de GPCG y se muelen con un Comill hasta lograr el intervalo de tamaño de partícula deseable. Se mezclan los gránulos molidos con glicolato de sodio almidón en un mezclador tipo V durante 5 minutos. Se añaden dióxido de silicio y estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla durante un tiempo adicional de 3 minutos. Se descarga la mezcla final del mezclador tipo V y se cargan los gránulos en cápsulas de gelatina duras de tamaño 00 usando una máquina de encapsulación de MG2.

Formulación de gránulos

Ingrediente	% p/p
API	12,5
Ácido metanosulfónico	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 mg (equivalente a 50 mg de API)
Glicolato de sodio almidón	20 mg
Dióxido de silicio	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Peso de carga de cápsula total	440 mg

Procedimiento 3: Granulación Húmeda

Se disuelven API y un tensioactivo en un disolvente orgánico volátil para formar una solución. Se añade un ácido a la solución para formar un fluido de granulación. Después se granulan en húmedo un vehículo(s) farmacéutico(s) y otros ingredientes inactivos usando el fluido de granulación. Se secan los gránulos resultantes y se muelen para dar gránulos de tamaño uniforme. Se pueden añadir excipientes adicionales a los gránulos para producir una mezcla final. Se puede cargar la mezcla final en una cápsula de HPMC o de gelatina de dos piezas. También se puede comprimir la mezcla final en un comprimido. Se puede revestir adicionalmente el comprimido o la cápsula para modificar su perfil de liberación, para mejorar su apariencia/sabor y/o para proteger el producto del ambiente del almacenamiento.

Formulación 11

Se disuelven API y poloxámero 188 en acetona, y se añade ácido sulfúrico para formar un fluido de granulación. Se mezclan en seco crospovidona y celulosa microcristalina en un procesador de un solo recipiente de LB Bohle, y después se granuló en húmedo usando el fluido de granulación. Se seca la granulación en el procesador de un solo recipiente usando vacío y calor. Se muelen los gránulos resultantes usando un Comill para lograr el intervalo de tamaño de partícula deseable. Después se mezclan los gránulos molidos con croscarmelosa de sodio en un mezclador tipo V durante 5 minutos. Se añaden dióxido de silicio y estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla durante un tiempo adicional de 3 minutos. Se descarga la mezcla final del mezclador tipo V y se carga en cápsulas de gelatina duras de tamaño 00 usando una máquina de encapsulación de MG2.

Formulación de gránulos

Ingrediente	% p/p
API	12,5
Ácido sulfúrico	7,23
Crospovidona	20,0
Poloxámero 188	10,0
Celulosa microcristalina	50,27
Total	100

Formulación de cápsula

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

Procedimiento 4: Secado por pulverización

Se disuelven API y un tensioactivo en un disolvente orgánico volátil. Se añade a la solución un vehículo sólido para formar una suspensión seguido de la adición de un ácido para formar una suspensión final para el secado por pulverización. Se pueden añadir excipientes adicionales a los gránulos secados por pulverización para producir una mezcla final. Se puede cargar la mezcla final en una cápsula de HPMC o de gelatina de dos piezas. También se puede comprimir la mezcla final en un comprimido. Se puede revestir adicionalmente el comprimido o la cápsula para modificar su perfil de liberación, para mejorar su apariencia/sabor y/o para proteger el producto del ambiente del almacenamiento.

Formulación 12

Se disuelven API y poloxámero 188 en acetona para formar una solución. Se añaden a la solución crospovidona y celulosa microcristalina para formar una suspensión. Se añade ácido sulfúrico a la suspensión y se somete la mezcla resultante a un secador de pulverización Niro. Se mezclan los gránulos secados por pulverización resultantes con croscarmelosa de sodio en un mezclador tipo V durante 5 minutos. Se añade a la mezcla estearato de magnesio y se

mezcla durante un tiempo adicional de 3 minutos. Se descarga la mezcla final del mezclador tipo V y se carga en una cápsula de gelatina dura de tamaño 00 usando una máquina de encapsulación de MG2.

Formulación de secado por pulverización

Ingrediente	% p/p
API	12,5
Ácido sulfúrico	7,23
Crospovidona	30,0
Poloxámero 188	10,0
Celulosa microcristalina	40,27
Total	100

5 Formulación de cápsula

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

Procedimiento 5: Co-precipitación

En procedimientos de co-precipitación, se disuelven API y un tensioactivo en un disolvente orgánico volátil adecuado. Después se añaden a la solución un vehículo sólido insoluble y un ácido para inducir la co-precipitación de una sal de API *in situ* con el tensioactivo y el vehículo. Después se puede retirar el disolvente mediante evaporación o mediante otros procedimientos apropiados. El coprecipitado resultante se puede recoger y secar. Las partículas así obtenidas se muelen, se tamizan, y se cargan en cápsulas duras de dos piezas. Alternativamente, se pueden procesar adicionalmente estas formulaciones mediante molienda, tamizado, mezclado con otros excipientes y comprimiéndolas en una formulación de dosificación de comprimido.

Formulación 13

Se disuelven API y poloxámero 188 en acetona. Se añaden crospovidona y dióxido de silicón a la solución para formar una suspensión. Se añade clorhidrato de cisteína a la suspensión y se somete la mezcla resultante a un evaporador de vacío para retirar el disolvente. Después se muelen y se mezclan las partículas sólidas resultantes con croscarmelosa de sodio en un mezclador tipo V durante 5 minutos. Se añade a la mezcla estearato de magnesio y se mezcla durante un tiempo adicional de 3 minutos. Se descarga la mezcla final del mezclador tipo V y se carga en una cápsula de HPMC usando un sistema de carga de cápsula Profill de Torpac™.

Formulación de coprecipitación

Ingrediente	% p/p
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 mg (equivalente a 50 mg de API)
Croscarmelosa de sodio	20 mg
Estearato de magnesio	10 mg
Peso de carga de cápsula total	430 mg

Está disponible cualquiera de un número de aparatos apropiados para ayudar en el mezclado, la extrusión, el dimensionamiento, la encapsulación, el sellado, la carga, el prensado, y otros procedimientos en la preparación de formulaciones farmacéuticas. Diversos tipos de cápsulas duras de dos piezas incluyen, pero no se limitan a, HGC de dos piezas, cápsulas de HPMC y cápsulas de pullulan naturales. Todas estas cubiertas de cápsula pueden contener opacificantes tales como talco y dióxido de titanio, y colorantes. En el presente documento se enumeran numerosos aparatos que se usaron en los procedimientos experimentales, pero no se desea que limite de ninguna manera ya que existen muchas marcas, modelos, y fabricantes diferentes en el entorno industrial. Por ejemplo, el equipo de mezclado puede incluir mezcladoras tipo V PK, mezcladoras de tambor cónico, granuladores de lecho fluido disponibles de Glatt Air Techniques y Niro Pharma System, mezcladores planetarios y mezcladoras de cinta. El equipo de extrusión de masa fundida en caliente puede incluir extrusoras de tornillos gemelos co-rotatorias y contrarrotatorias de ZSE 18 HP; ZSE 27 HP; ZSE 40 HP; Micro 18; y Micro 27 disponibles de American Leistritz Extruder Corporation; extrusoras de tornillos gemelos co-rotatorias y contrarrotatorias de DSE 25 & DSE 35 de tornillos gemelos y de 19/20 DN de tornillo individual de Brabender Measurement & Control Systems; y Extrusoras Caleva. Los modelos 20, 40 y 100 disponibles de Caleva Process Solutions Ltd. del equipo de dimensionamiento pueden incluir dimensionadores Comil disponibles de Quadro; dimensionadores de martillo disponible de Fitzpatrick; dimensionadores de oscilación de varios proveedores. Máquinas de carga de cápsulas duras para gargar una masa fundida tales como la QUALICAPS F-40-LIQFILsuper40, QUALICAPS F-80-LIQFILsuper80, QUALICAPS F-120-LIQFILsuper120, QUALICAPS F-150-LIQFILsuper150, y la máquina de cargar y sellar cápsulas Capsugel CFS 1000. Máquinas de sellar cápsulas duras tales como la QUALICAPS S-40 HICAPSEAL y la QUALICAPS S-100 HICAPSEAL. Máquinas de carga de cápsulas duras para cargar polvos sólidos incluyen la MG de MG2, la GKF de Bosch y la Zanasi de IMA. Equipo de prensa de comprimidos disponible de Manesty, Fette y Courtoy. Equipo de revestimiento de comprimidos disponible de Niro Pharma Systems tal como SIROCCO®; MULTI-PROCESSOR®; MP-MICRO®; STREA-1®; y MP-1 MULTI-PROCESSOR® y Glatt tal como su granulador/secador/revestidor de lecho fluido.

25 Modificaciones adicionales de las formulaciones de dosificación de comprimidos

También se pueden revestir las formas de dosificación de comprimidos para mejorar la apariencia, la elegancia y/o el sabor. En algunos casos, el comprimido está revestido con un azúcar, polímero de celulosa y/o polímero de polimetacrilato. Algunos ejemplos de materiales de revestimiento comercialmente disponibles están bajo los nombres comerciales OPADRY®, SURELEASE®, AQUACOAT® y EUDRAGIT®. El material de revestimiento puede contener adicionalmente un agente colorante farmacéuticamente aceptable y/o un opacificante farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, opacificantes tales como dióxido de titanio o talco. Alternativamente, se puede revestir la formulación de comprimido con gelatina o se puede encapsular dentro de una envoltura de gelatina. El material de envoltura de gelatina puede contener adicionalmente un agente colorante farmacéuticamente aceptable y/o un opacificante farmacéuticamente aceptable.

35 Ejemplo 6: Estabilidad de la sal, caracterización y estudios morfológicos

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

Mesilato: Se añadieron lentamente dos equivalentes de ácido metanosulfónico a 3 g de API en 20 ml de THF a temperatura ambiente. Se equilibró la suspensión resultante durante dos horas antes de recoger los sólidos por filtración. Se secaron los sólidos a vacío a 50°C.

Esilato: Se añadieron lentamente dos equivalentes de ácido etanosulfónico a 3 g de API en 20 ml de THF a temperatura ambiente. Se equilibró la suspensión resultante durante dos horas antes de recoger los sólidos por filtración. Se secaron los sólidos a vacío a 50°C.

5 Ácido maleato: Se añadió lentamente un equivalente de ácido maleico a 3 g de API en 20 ml de THF a temperatura ambiente. Se equilibró la suspensión resultante durante dos horas antes de recoger los sólidos por filtración. Se secaron los sólidos a vacío a 50°C.

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

Determinación de solubilidad

10 Se equilibraron los sólidos en exceso en cada disolvente durante más de 24 horas a 25°C ± 0,1. Se midió la concentración en sobrenadante acuoso mediante UV y HPLC y las concentraciones en disolventes orgánicos mediante gravimetría.

Disolución

15 Se llevaron a cabo medidas de velocidad de disolución intrínseca en montajes de boquillas vanker de 0,5cm² y una presión del sedimento de 1 tonelada. Se midió la disolución usando un espectrofotómetro Cary 50 con una velocidad de agitación de 200 rpm. Se mantuvo el medio de solución a 37°C y se realizaron medidas a 276 nm.

Higroscopicidad

Se midieron isotermas de sorción/desorción usando un dispositivo de sorción de vapor VTI (DVS-1). Se llevaron a cabo medidas a 25°C.

Comportamiento de polimorfismo

20 Se prepara una suspensión de 6 mg de sustancia de fármaco en 300 µl de disolvente. Se agitaron las muestras durante >24 horas a 22°C ± 2°C. Se recogen los sólidos y se investigan para determinar los cambios.

Procedimiento de HPLC

Columna:	Symmetry C18 (Waters), 3,5 µm, 3 x 150 mm
Fase móvil:	A = 0,1% de TFA en agua; B = acetonitrilo
Gradiente:	de 20 a 100% de B en 10 minutos
Caudal:	0,6 ml/min
Temperatura de columna:	40°C
Cantidad inyectada:	aproximadamente 1 µg de API
Detección:	UV 254 nm

25 Se evaluó la estabilidad de las tres sales con respecto a productos de color y degradación bajo diversas condiciones. Los resultados se muestran en la tabla 7, a continuación. Se midieron características químicas y fisicoquímicas para las tres sales y se muestran en la tabla 8. Los resultados de estudios morfológicos se muestran en la tabla 9, a continuación.

Tabla 7: Productos de degradación (DP) (o ensayo) y apariencia (Color, CL) de sales de API

Condiciones de ensayo	Forma de sal de API							
	Base libre		Mesilato		Esilato		Maleato	
	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL	DP [%]	CL
Sin tensiones	0,6		0,5		0,5		0,3	
Soluciones o suspensiones al 0,1%, 1 semana a 80°C (o 50°C, o menos para sustancias inestables)								
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	
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 estanco								
Masa (HPLC)	0,6	A	0,5	A	0,5	A	0,7	A
1-2 semanas a 50°C, recipiente estanco								
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% de hr								
Masa (HPLC)	0,6	A	0,8	A	0,6	A	0,4	A
1-2 semanas a 50°C/75% de hr								
1% en mezcla 1	0,8	A	2	A	1,8	A	1,1	A
1% en mezcla 2	0,5	A	1,2	A	0,8	A	0,5	A
Luz de xenón (aprox. 1200 kLuxh)								
Masa (HPLC)	0,6	A	0,6	A	0,7	A	0,3	A
Corrosividad de masa								
2 días a 80 de hr con probeta de acero	x		x		x		x	

↓ Suspensión * Solución transparente después del ensayo de estrés - sin cambios A Sin cambios de color
 B Decoloración ligera C Decoloración media
 D Decoloración fuerte x ensayo no realizado
 Los DP se analizan mediante HPLC (procedimiento, véase apéndice 2). Se calculan como área-% de productos o frente a estándar externo del 1%).
 DSC: Pureza: 100% - (suma de subproductos y productos de degradación)

Composiciones de las mezclas de excipientes (masa - %)

Mezcla 1: Lactosa malla 200 / almidón de maíz modificado 1500 LM / Aerosil 200 / Estearato de magnesio 78.5:20:0,5:1

(m/m/m/m)

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

Tabla 8: Propiedades químicas y fisicoquímicas de sales de API

Parámetro	Forma de sal		base libre		Mesilato		Esiato		Maleato	
	calc.	hallado	calc.	hallado	calc.	hallado	calc.	hallado	calc.	hallado
Análisis elemental										
% 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				
Estequiometria										
RMN (ácido:base)		NA	2:1				1:1			
DSC-Pureza										
Velocidad de calentamiento 2°C/min (%)	No aplicable		No aplicable		No aplicable		No aplicable		No aplicable	
HPLC-Pureza (por ejemplo, área-%)	0,6		0,5		0,5		0,3		0,3	
Punto de fusión (DTA)	162,1°C		177,7°C		238,2°C		175,5 °C		175,5 °C	
Entalpia de fusión (J/g)	No aplicable		Se descompone		Se descompone		Se descompone		Se descompone	
pH de solución o suspensión al 1%										
En agua	5,5		2,0		2,2		2,7		2,7	
Solubilidad (aprox. a 25°C, mg/ml) (HPLC)										
HCl 0,1N	0,20		5,7		3,7		2,3		2,3	
pH medido			1,3		1,4		1,4		1,4	
pH 3	0,00006		0,0005		0,0023		0,00015		0,00015	
pH medido			3,6				3,4		3,4	
pH 4,5	0,00009		0,0001		0,0037		0,00003		0,00003	
Agua	0,024		0,07		0,06		0,01		0,01	
Sólido	Sin cambios		Sin cambios		Sin cambios		Sin cambios		Sin cambios	
Metanol	11,4		>50		>50		>50		>50	
Acetonitrilo	5,2		4,0		2,1		4,7		4,7	
Termogravimetría (pérdida de peso en %)										
Velocidad de calentamiento 20K/minuto (%)	3,3		1,3		2,1		0,11		0,11	
Velocidad de disolución intrínseca (mg ml ⁻¹ cm ⁻²)										
HCl 0,1N	0		0,056		0,06		0,03		0,03	
Agua	0		0,0024		0,0036		0,0076		0,0076	

Tabla 9: Propiedades morfológicas de sales de API

Parámetro	Forma de sal de API			
	base libre	Mesilato	Esilato	Maleato
Propiedades térmicas				
Como es				
- DSC	162,1°C	177,7°C	250°C	175,7°C
- XRPD (cristalinidad)	Cristalina	Cristalina	Cristalina	Cristalina
Después de calentar y enfriar-				
- DSC	No medido	Se descompone	Se descompone	Se descompone
- XRPD	No medido	No medido	No medido	No medido
Higroscopicidad				
Como es				
- Pérdida en secado mediante TG (%)	3,3	1,3	2,1	0,11
Después de 1 día a 95% de hr	0,1	13,0	14,9	1,1
- Pérdida en secado mediante TG (%)	No medido	No medido	No medido	No medido
- DSC/XRPD	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Después de 1 día a 80% de hr	0	4,0	5,3	0,8
- DSC/XRPD, TG (%)	No medido	No medido	No medido	No medido
Modificación de cristal después de 24 horas de equilibración				
	DSC/XRPD/TG	OSC/XRPD/TG	DSC/XRPD/TC	DSC/XRPD/TG
Agua	Cambio	Cambio	Sin cambios	Sin cambios
Etanol	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
2-propanol	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
acetato de etilo	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Cambio
Acetona	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Cambio
PEG400	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Cambio
Acetonitrilo	Cambio	Sin cambios	Sin cambios	Cambio
Metanol	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Cambio
Tamaño de partícula				
Microscopía (µm)	10-20 µm	<10 µm	<10 µm	<10 µm
Morfología	agujas	agujas	agujas	agujas
Efecto de molienda	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

Formación de sal. El API tiene solubilidad baja en la mayoría de los disolventes orgánicos. Acetona y tetrahidrofurano proporcionaron los mejores resultados para la cristalización de sal. La formación de sal con ácido etanosulfónico y ácido metanosulfónico produce la precipitación rápida provocando que la solución espese, y haciendo del tratamiento un reto. La formación de sal con ácido maleico proporcionó un mejor control del procedimiento de cristalización.

- 5 **Solubilidad acuosa.** La base libre de API es casi insoluble en agua. La formación de sal mejora significativamente la solubilidad acuosa a todos los niveles de pH para la mesilato y esilato. La solubilidad acuosa para el maleato parece ser mayor a pH bajo y menor en condiciones neutras (> pH 3). Los datos de disolución intrínseca muestran que la velocidad de disolución a pH 1 está en el orden de esilato = mesilato > maleato >> base libre. En agua, el orden cambia de maleato > esilato = mesilato >> base libre.
- 10 **Estabilidad.** El pH óptimo para la estabilidad acuosa de API es de 5. A pH inferior, hay un pequeño incremento en los productos de degradación y a pH mayor (9 y 11) el API se descompone. En metanol, la base libre y la sal de maleato son estables mientras que el esilato y el mesilato muestran impurezas del 2,7%. 0001

Propiedades y Morfología Sal. A diferencia de los cristales bien formados de la base libre, los cristales de las tres sales tendieron a formarse menos bien (véase la FIG. 1 A-D). Los datos termogravimétricos de la base libre y del maleato (FIG. 2A y 5A) muestran que la primera es un hidrato y el último está libre de disolventes residuales (LOD 0,1%). El patrón de análisis térmico diferencial (DTA) del maleato es plano hasta su fusión, la fusión endotérmica muestra una fuerte transición homogénea (FIG. 5B). En contraste, las sales de mesilato y esilato tienen una pérdida en secado relativamente alta (FIG. 3A y 4A) sugiriendo que las muestras tienen disolventes residuales o impurezas volátiles. Además, sus patrones de DTA muestran múltiples transiciones débiles indicando cambios de fase con el calentamiento. Los perfiles de sorción 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. Un revestimiento del perfil de sorción se muestra en la FIG. 6.

Ejemplo 7: Estudio de biodisponibilidad de API y sales de API en perros

Se estudió la biodisponibilidad de la base libre, sales de maleato y mesilato del API en perros beagle. Por comparación, también se estudió una microemulsión de la base libre. Se llevó a cabo el estudio con 4 perros, cada uno con un peso de 9-15 kg. Se usó un diseño cruzado con un periodo de lavado de al menos 1 semana. Se les administró a los perros una dosis oral única de 100 mg del compuesto de prueba, administrado bajo condiciones de ayuno. Se recogieron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones en plasma de API durante hasta 48 horas después de la dosificación. Se analizaron las muestras de plasma para determinar la concentración de mediante HPLC-espectrometría de masas. Se usaron datos de un estudio anterior en perros para determinar la biodisponibilidad de la base libre, sales de maleato y mesilato con relación a la microemulsión de la base libre.

Los resultados del estudio se muestran en la FIG. 7. Como se puede ver en la FIG. 7, API como la base libre presentó adsorción oral baja y lenta. Las sales de mesilato y maleato tuvieron una gran mejora en la adsorción oral con una C_{max} mayor que la base libre. La tabla 10 contiene un resumen de parámetros farmacocinéticos medidos durante el estudio.

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos de API después de dosis oral de 100 mg única en perros

Formulación	T_{ing} h	T_{max} h	C_{max} ng/ml	AUC_{0-20} ng.h/ml	$T_{1/2}$ h	F^b absoluta	F^e relativa
Base libre	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
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
Microemulsión (normalizada a 10 mg/kg)		6	3070	46416	10,8	20,3	

a Mediana (intervalo) para T_{lag} y T_{max} y promedio y DE para otros parámetros

b Relativo a una dosis iv de 1,25 mg/kg

c relativo a la microemulsión

REIVINDICACIONES

1. Una sal de (1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina seleccionada del grupo que consiste en acetato, tosilato, succinato, lactato, malato, sulfato, maleato, citrato, clorhidrato, fosfato, etanosulfonato y metanosulfonato, y sus solvatos y/o hidratos.
- 5 2. La sal de la reivindicación 1, seleccionada de metanosulfonato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina, etanosulfonato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina o maleato de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina.
- 10 3. Una composición que comprende una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina y un tensioactivo.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido análogo de la sal del ácido tiene una pKa de 4,7 o menor de 4,7.
- 15 5. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido análogo de la sal de ácido es ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido adipico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico, ácido láctico, ácido maleico, ácido ftálico, clorhidrato de creatinina, clorhidrato de piridoxina, clorhidrato de tiamina, clorhidrato de cisteína, clorhidrato de glicina, diclorhidrato de cistina, péptidos, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fosfónico, ácido ortofosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, metabisulfito de sodio, fosfato de potasio monobásico, ácido polifosfórico, ácido polivinilsulfúrico, ácido polivinilsulfónico, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.
- 20 6. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido análogo de la sal de ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido toluenosulfónico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido etanosulfónico y ácido metanosulfónico.
7. La composición de la reivindicación 3, en la que el tensioactivo tiene un valor HLB de 8 o mayor de 8.
- 25 8. La composición de la reivindicación 3, en la que el tensioactivo se selecciona de compuestos de aceite de ricino de polioxietileno, mono- y di-ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, mezclas de mono- y di-ésteres de ácidos grasos C₈-C₂₂ de polioxietileno y gliceril mono-, di- y triésteres de ácidos grasos C₈-C₂₂, succinato de α-tocoferil polietilenglicol 1000, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, éteres de polioxietilenaquilo, dioctilsulfosuccinato de sodio, lauril sulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de azúcares, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.
- 30 9. La composición de la reivindicación 3, en la que el tensioactivo es aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado polioxil 60, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polioxil 40 estearato, polioxil 150 estearato, polioxil 150 diestearato, succinato de d-α-tocoferil polietilenglicol 1000, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 407, éster monolaurílico de sorbitán, éster monopalmítico de sorbitán, éster monoestearílico de sorbitán o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.
- 35 10. La composición de la reivindicación 3, en la que el tensioactivo es succinato de d-α-de tocoferil polietilenglicol 1000, poloxámero 188, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos.
- 40 11. Un procedimiento que comprende combinar una sal de ácido farmacéuticamente aceptable de {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina y un tensioactivo para proporcionar la composición de la reivindicación 3.
12. Un procedimiento que comprende combinar un compuesto, un ácido farmacéuticamente aceptable y un tensioactivo para proporcionar la composición de la reivindicación 3, en el que el compuesto es {1-metil-5-[2-(5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-4-iloxi]-1H-benzoimidazol-2-il)-(4-trifluorometil-fenil)amina.
- 45 13. Uso de una sal de las reivindicaciones 1 ó 2 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer y/o inhibir la angiogénesis.
- 50 14. El uso de la reivindicación 13, en el que el cáncer que se va a tratar es uno o más seleccionado del grupo que consiste en cánceres de vejiga, mama, cerebro, cabeza y cuello, hígado, tracto biliar, carcinomas, leucemias linfoides aguda y crónica, leucemias mielógenas aguda y crónica, leucemias mielomonocíticas crónicas, colorrectal, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, linfomas, melanomas, mieloma múltiple, enfermedades mieloproliferativas, neuroendocrino, pulmón, pancreático, próstata, células renales, sarcomas y tiroides.

15. El uso de las reivindicaciones 13 y 14, en el que la sal de las reivindicaciones 1 ó 2 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3-10 para un sujeto que lo necesite es para administrarse como una dosis de carga única, y después seguir con una administración de una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces diariamente con la proporción de dosis de carga con respecto a la dosis diaria de 3 a 20.

5

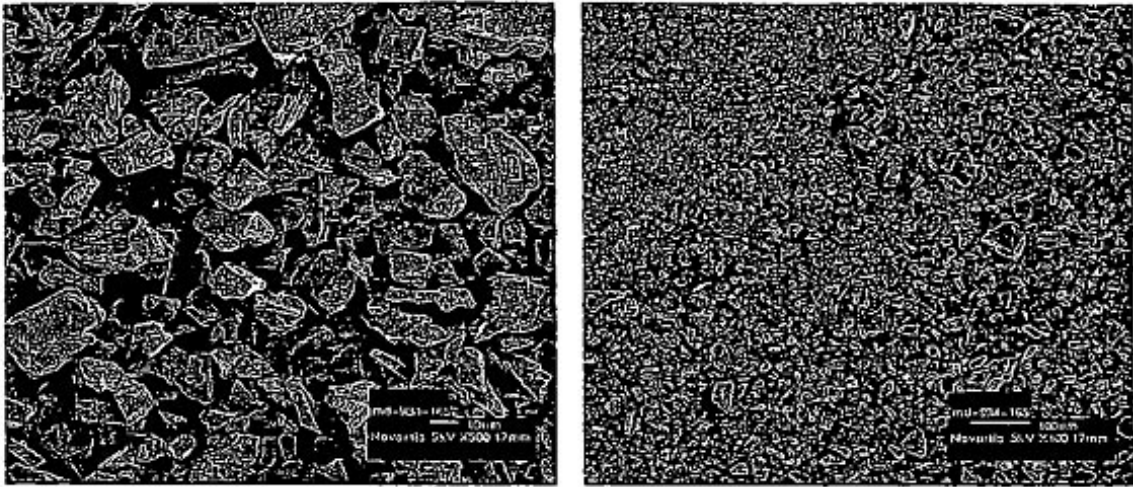


FIG. 1A. Base libre de API

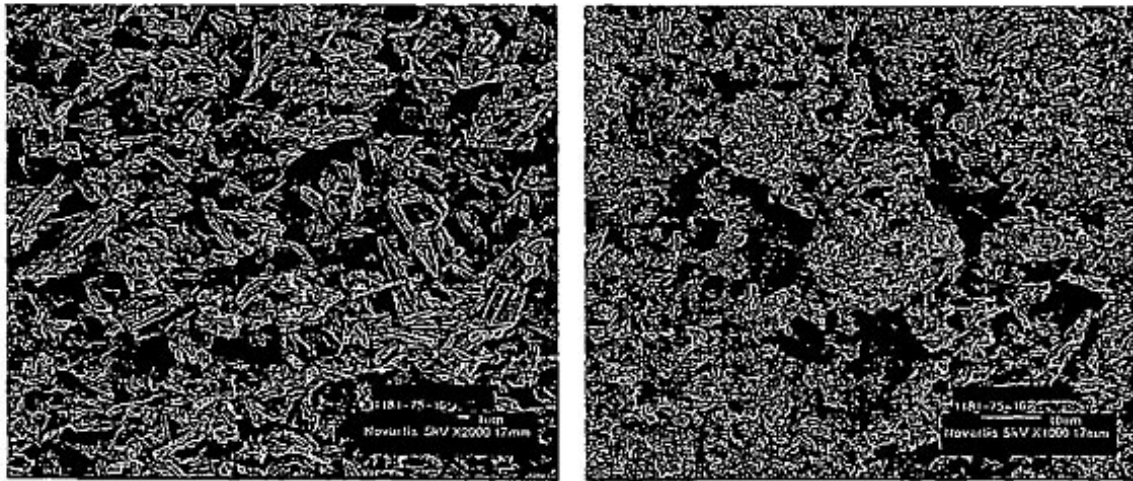


FIG.1B . Sal de mesilato de API

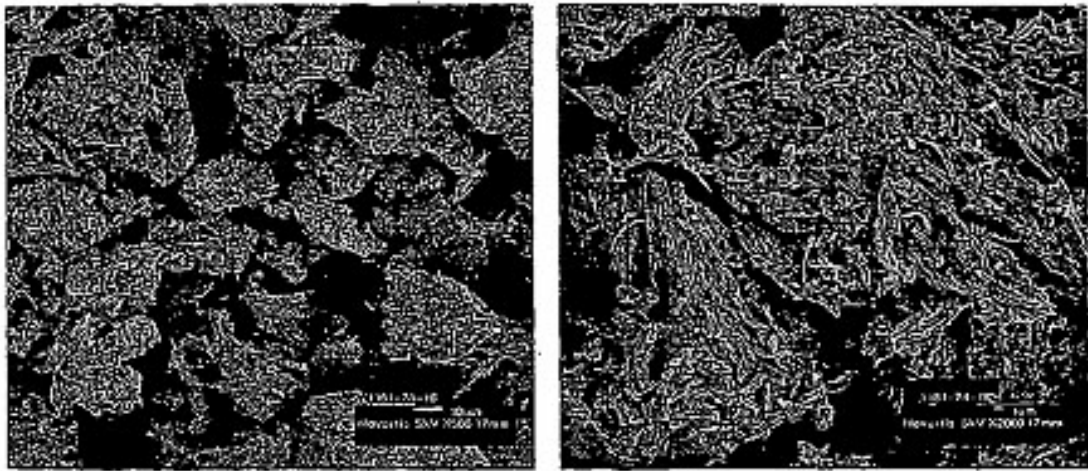


FIG. 1C. Sal de esilato de API

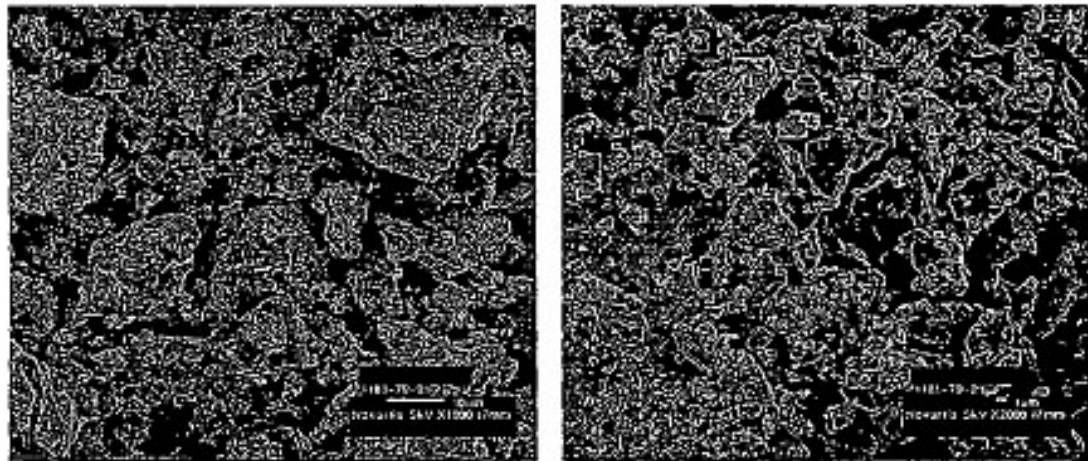


FIG. 1D. Sal de maleato de API

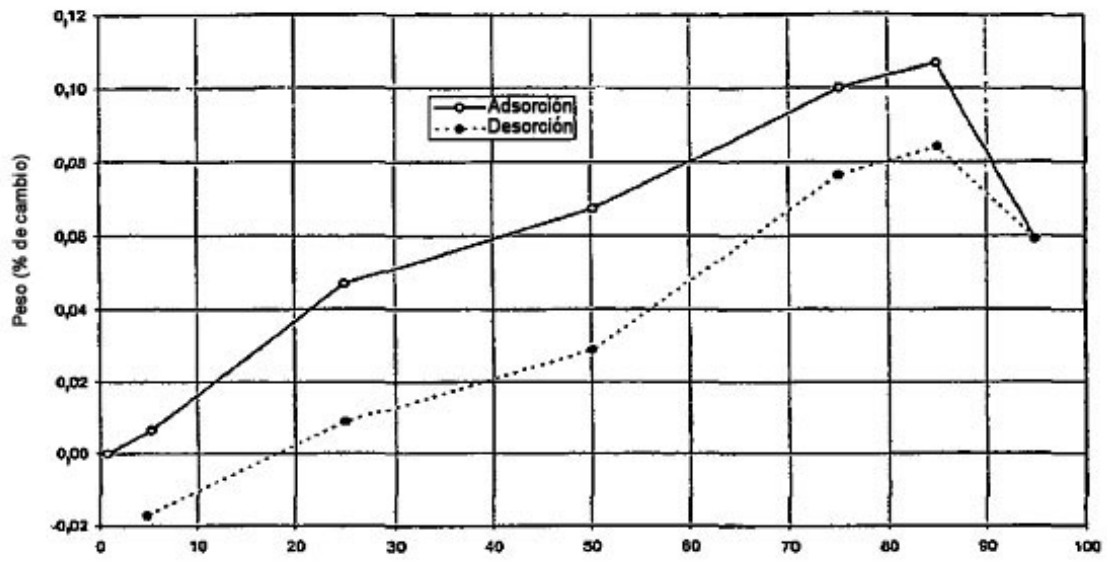


FIG. 2A

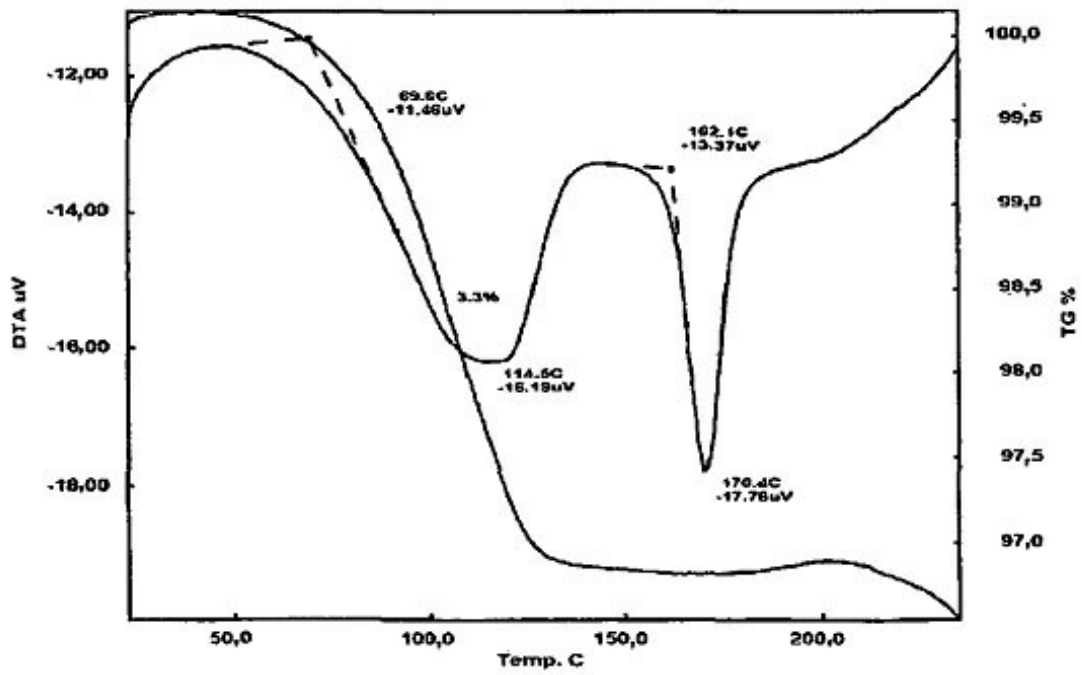


FIG. 2B

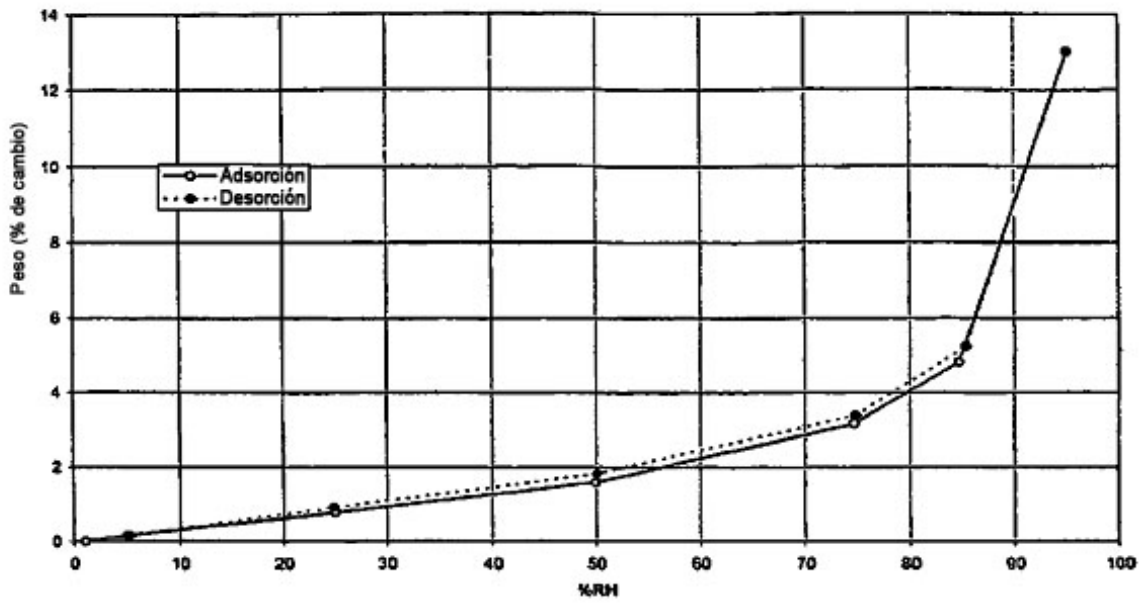


FIG. 3A

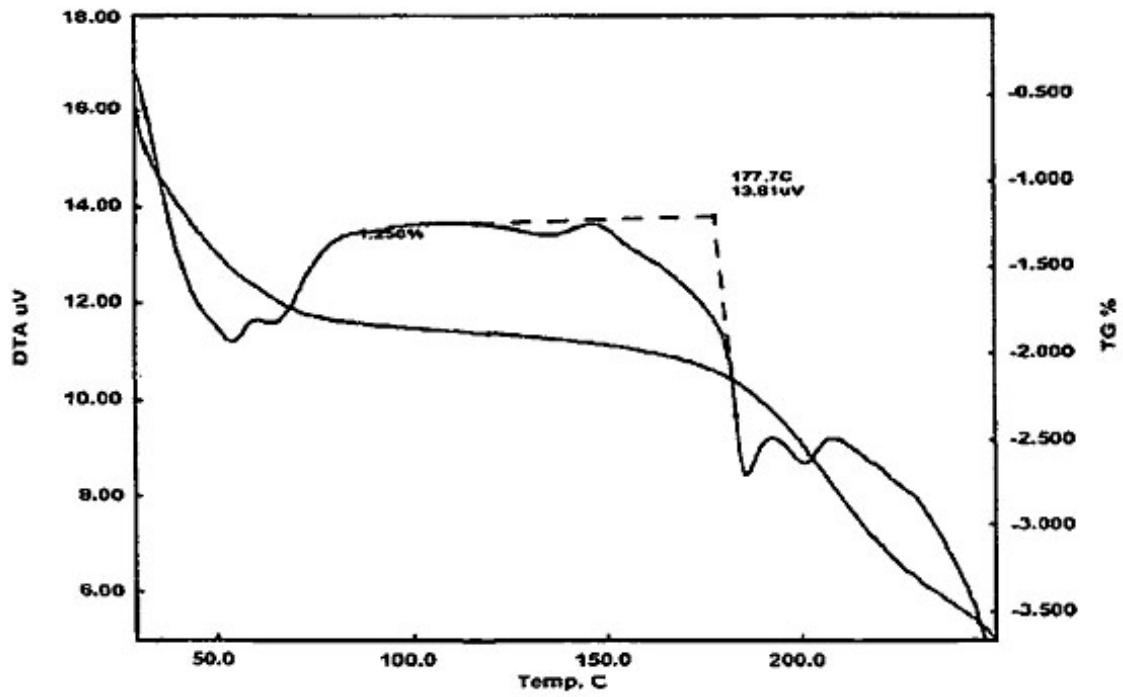


FIG 3B

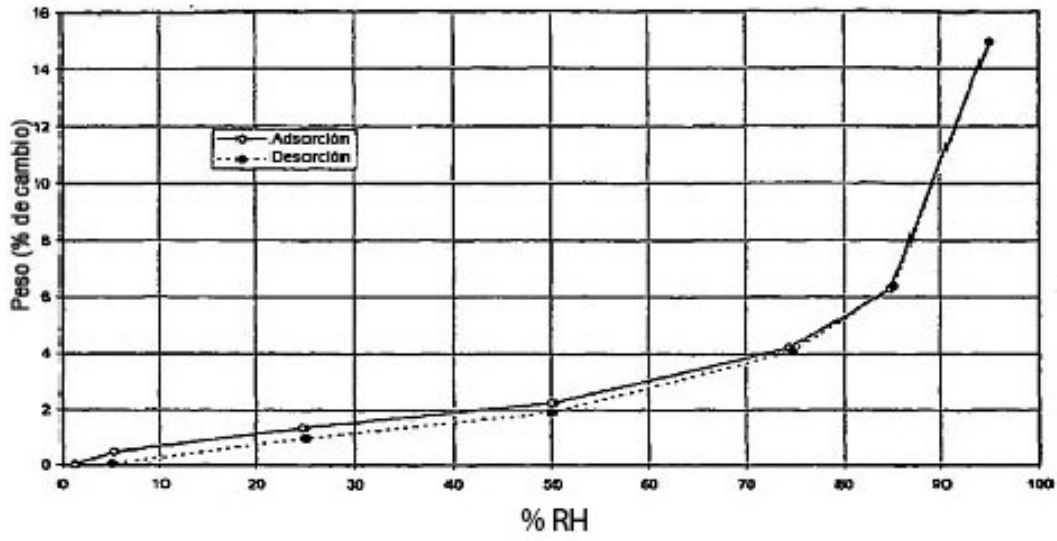


FIG. 4A

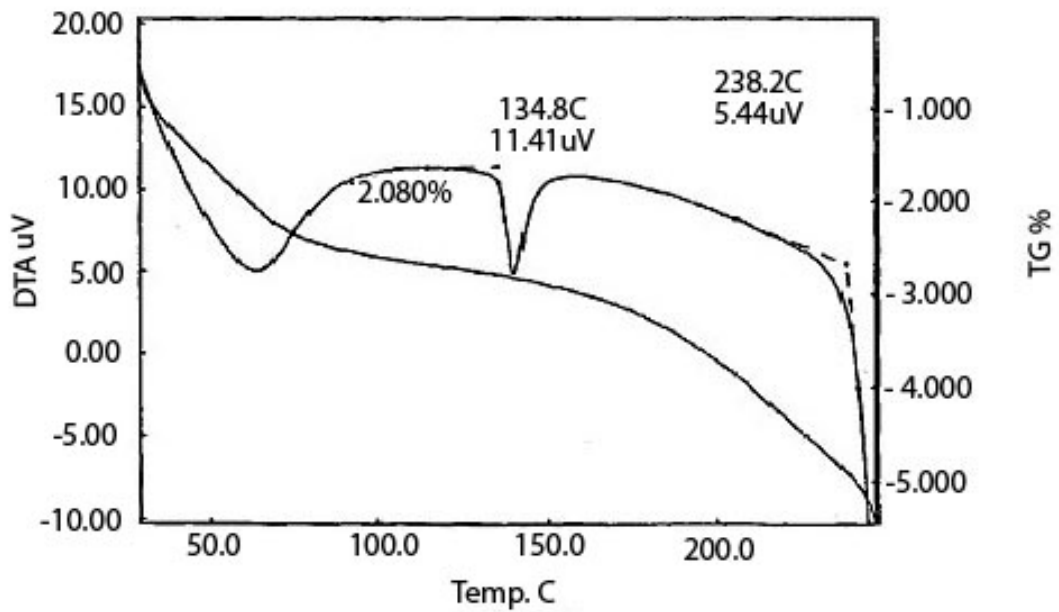


FIG. 4B

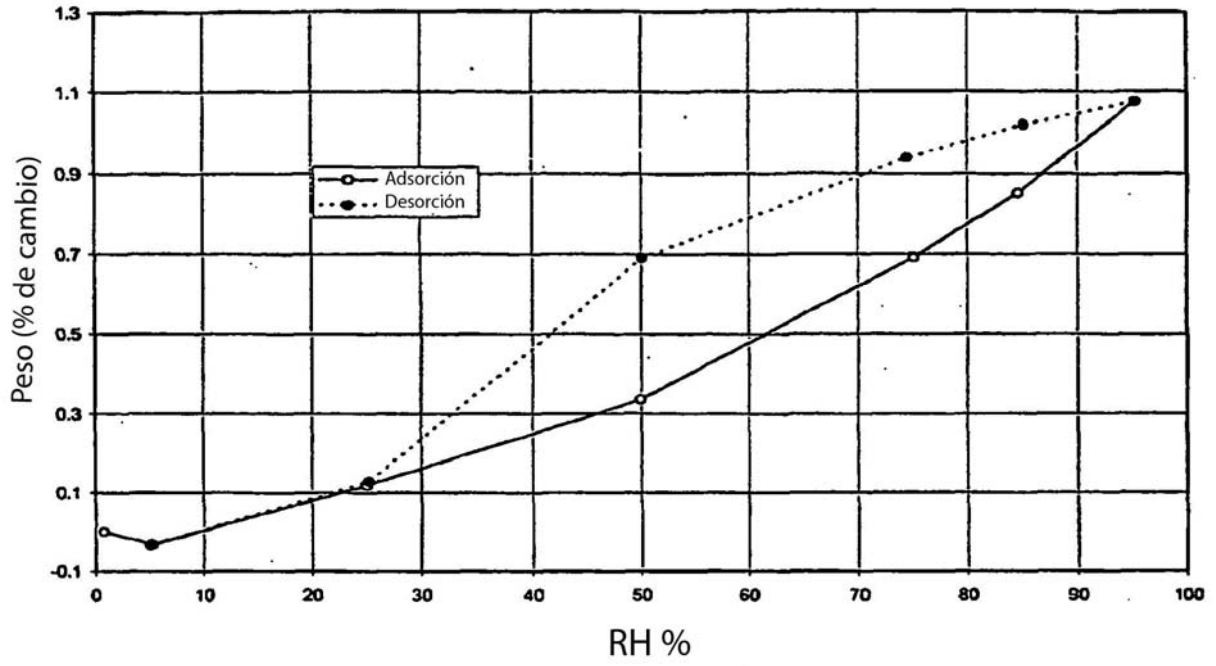


FIG. 5A

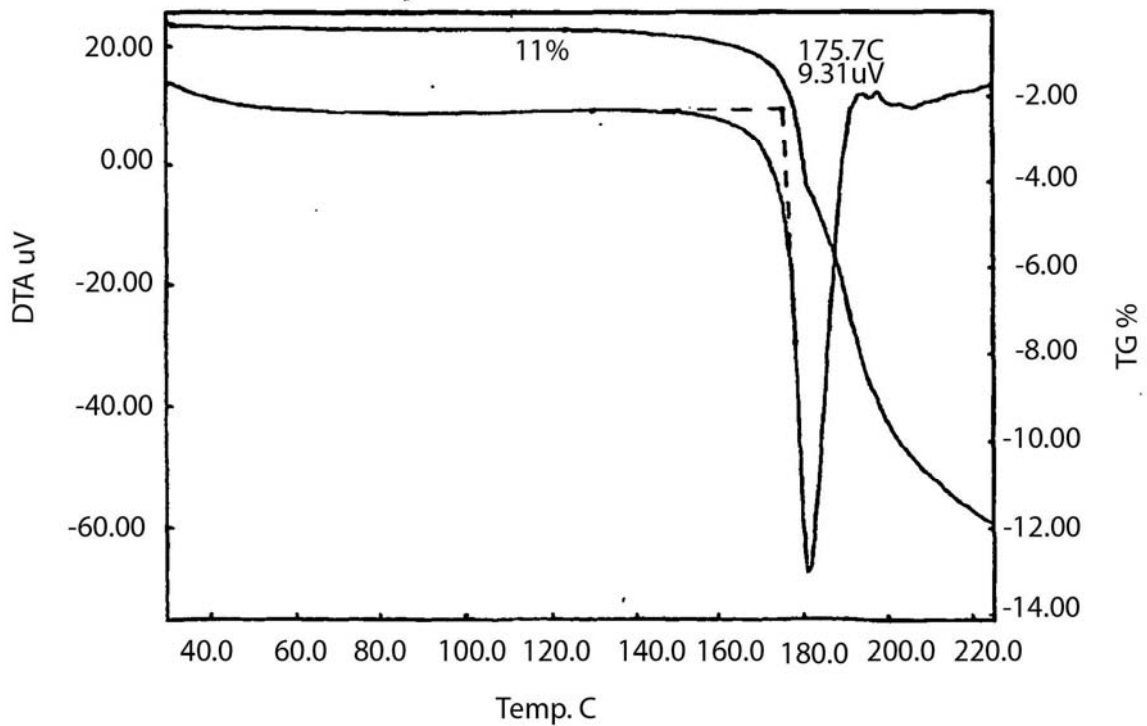


FIG. 5B

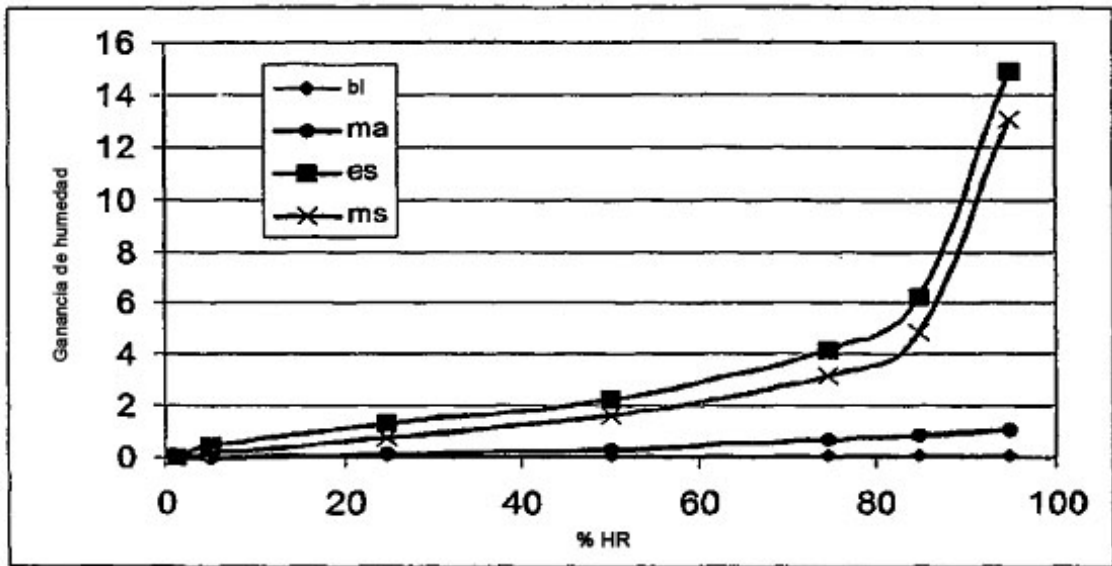


FIG. 6

