



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 007**

51 Int. Cl.:
C07C 403/06 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00982228 .9**
96 Fecha de presentación : **22.11.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1233943**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.08.2002**

54 Título: **Derivados de indolinona ionizables y su uso como ligandos de PTK.**

30 Prioridad: **24.11.1999 US 167544 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2011

73 Titular/es: **SUGEN, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Shenoy, Narmada;**
Sorasuchart, Waranush y
Koparkar, Arun

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Derivados de indolinona ionizables y su uso como ligandos de ptk

La presente solicitud reivindica prioridad a la Solicitud de los Estados Unidos N.º 60/167,544, presentada el 24 de noviembre de 1999.

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona formulaciones del ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, que es ionizable como ácido libre o base libre. También se proporcionan procedimientos de elaborar y usar las formulaciones de la invención.

Antecedentes de la invención.

- 10 La siguiente descripción de los antecedentes de la invención se proporciona para ayudar en la comprensión de la invención, pero no se admite para describir o constituir técnica anterior para la invención. Están disponibles diversos procedimientos para administrar agentes terapéuticos a un paciente. Tales procedimientos incluyen administración parenteral, oral, ocular, nasal, tópica y transmucosa. Existen variaciones de estos tipos diferentes de administraciones. Por ejemplo, la administración parenteral incluye inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, 15 intraósea e intramedular. El procedimiento de administración tomaría en cuenta la naturaleza del compuesto terapéutico y la enfermedad que se está tratando.

- Ciertos productos farmacéuticos potenciales son hidrófobos y normalmente tienen solubilidad acuosa muy baja y por lo tanto biodisponibilidad oral baja. Diferentes técnicas implicadas con compuestos hidrófobos solubilizantes incluyen aquellas descritas por Praveen y cols., Patente de los Estados Unidos N.º 5,314,685 y Fernandes y cols., Patente de los 20 Estados Unidos N.º 4,992,271.

La Patente de los Estados Unidos N.º 5,886,020 revela 3-(4-dimetilaminobencilidenil)-2-indolinona y análogos de la misma como moléculas orgánicas capaces de modular transducción de señales de tirosina cinasas con el fin de regular, modular y/o inhibir la proliferación celular anormal.

- 25 La Patente de los Estados Unidos N.º 5883116 revela 3-(2-alcóxibencilidenil)-2-indolinona y análogos de la misma como moléculas orgánicas capaces de modular transducción de señales de tirosina cinasas con el fin de regular, modular y/o inhibir proliferación celular anormal.

La Patente de los Estados Unidos N.º 5883113 revela 3-(4-bromobencilidenil)-2-indolinona y análogos de la misma como moléculas orgánicas capaces de modular transducción de señales de tirosina cinasa con el fin de regular, modular y/o inhibir proliferación celular anormal.

- 30 El documento WO 98/50356 revela derivados de 2-indolinona y sales fisiológicamente aceptables y profármacos de los mismos que modulan la actividad de proteína cinasas y por lo tanto se espera que sean útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos celulares relacionados con proteína cinasas tales como cáncer.

- El documento WO 98/07695 revela Bibliotecas combinatorias de indolinona y productos relacionados y procedimientos para el tratamiento de enfermedades. Específicamente, se hace referencia a moléculas orgánicas capaces de modular, 35 regular y/o inhibir transducción de señales de proteína cinasas. Tales compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con transducción de señales de proteínas cinasas no reguladas, incluyendo enfermedades proliferativas celulares tales como cáncer, aterosclerosis, artritis y restenosis y enfermedades metabólicas tales como diabetes. El documento muestra compuestos de indolinona que inhiben potencialmente proteína cinasas y productos y procedimientos relacionados. Inhibidores específicos para la proteína cinasa FLK se pueden obtener añadiendo 40 sustituyentes químicos a la 3-[(indol-3-il)metileno]-2-indolinona, en particular en la posición 1' del anillo indol. Los compuestos indolinona que inhiben específicamente la FLK y las proteínas cinasas del factor de crecimiento derivado de plaquetas pueden albergar un resto tetraindol o un resto ciclopentano-b-pirrol.

- El documento WO 99/61422 revela compuestos de 2-indolinona pirrol sustituidos y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos que modulan la actividad de proteína cinasa y por lo tanto se espera que 45 sean útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos celulares relativos a proteína cinasas tales como cáncer.

- El documento WO 00/56709 revela compuestos de indolinona tales como inhibidores de cinasas. Específicamente, se refiere a ciertos compuestos de indolinona, su procedimiento de síntesis y una biblioteca combinatoria que consta de los compuestos de indolinona revelados. También se refiere a procedimientos de modular la función de proteína cinasas usando los compuestos de indolinona revelados en ello y a procedimientos de tratar enfermedades modulando 50 la función de proteína cinasas y las rutas de transducción de señales relacionadas.

El documento WO 99/38519 se refiere a una composición anticancerígena. En ella, una preparación supresora farmacéutica anticancerígena es útil en tratar cáncer. La preparación tiene una afinidad para detener la división y la diferenciación de células cancerígenas. La preparación consta de extractos animales.

El documento WO 00/35908 se refiere a oxindoles de 4-alquenilo (y alquinilo) como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, en particular de CDK2. El documento revela 4-alquenil-oxindoles y 4-alquinil-oxindoles que tienen fórmulas especificadas y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los compuestos inhiben cinasas dependientes de ciclinas (CDK), en particular CDK2 y son útiles como agentes anti-proliferativos en el tratamiento o control de trastornos proliferativos celulares, en particular tumores de mama y de colon.

El documento WO 00/08202 se refiere a 3-metilidenil-2-indolinona de proteína cinasa. Se revelan compuestos de 3-metilidenil-2-indolinona y sales y profármacos fisiológicamente aceptables de los mismos que modulan la actividad de proteína cinasas y por lo tanto se espera que sean útiles en la prevención y el tratamiento de los trastornos celulares relacionados con proteína cinasa tales como cáncer.

Una medida de la utilidad potencial de una formulación oral de un agente farmacéutico nuevo es la biodisponibilidad observada después de administración oral de la formulación. Diversos factores pueden afectar la biodisponibilidad oral del fármaco. Estos factores incluyen solubilidad acuosa, absorción de fármaco a través del tracto gastrointestinal, estabilidad del fármaco en el tracto gastrointestinal y efecto de primer paso. La solubilidad acuosa es uno de los factores más importantes. La biodisponibilidad oral de una formulación de solución acuosa de un fármaco se usa generalmente como el estándar o como la biodisponibilidad ideal frente a la que se miden otras formulaciones orales. Son deseables formulaciones de fármacos que aumentan la biodisponibilidad relativa del fármaco según se comparan con una solución acuosa, especialmente con compuestos hidrófobos.

Sumario de la invención

La presente invención muestra formulaciones de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, que es ionizable como ácido libre o base libre.

En un aspecto, la invención muestra una formulación adecuada para administración parenteral u oral, comprendiendo dicha formulación una indolinona sustituida ionizable y un vehículo farmacéuticamente aceptable para ésta.

El término "indolinona sustituida ionizable" como se usa en el presente documento se refiere a ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propionico. Sales fisiológicamente aceptables del compuesto están también dentro del ámbito de esta invención.

Las fórmulas químicas para el presente documento pueden presentar los fenómenos de tautomería y de isomería estructural. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden adoptar una configuración E o Z sobre el doble enlace que conecta el resto 2-indolinona al resto pirrol o pueden ser una mezcla de E y Z. Esta invención abarca cualquier forma tautomérica o isomérica estructural y mezclas de las mismas que poseen la capacidad para modular actividad de receptor de tirosina cinasa (RTK), de tirosina cinasa celular (CTK) y/o de serina tirosina cinasa (STK) y no se limita a una cualquiera de las formas tautoméricas o isoméricas estructurales.

Un procedimiento para la síntesis de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]propiónico adecuado para usar como "2-indolinonas sustituidas con pirrol" en esta invención comprende hacer reaccionar 2-oxindol con 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol en un disolvente, preferentemente en presencia de una base.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base. La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Si se usa una base orgánica, preferentemente es una base de nitrógeno. Ejemplos de bases de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, diisopropilamina, trimetilamina, trietilamina, anilina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.1]undec-7-eno, pirrolidina y piperidina.

Ejemplos de bases inorgánicas son, sin limitación, amoníaco, hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, bisulfatos y amidas. Los metales alcalinos incluyen, litio, sodio y potasio mientras que los alcalinotérreos incluyen calcio, magnesio y bario.

En un aspecto actualmente preferido de este procedimiento, cuando un disolvente es un disolvente prótico, tal como agua o alcohol, la base es un metal alcalino o una base inorgánica alcalinotérrea, preferentemente, un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

Estará claro para aquellos expertos en la técnica, que base sería la más apropiada para la reacción contemplada basándose tanto en los principios generales de síntesis orgánica como en las revelaciones en el presente documento.

El disolvente en el que se lleva a cabo la reacción puede ser un disolvente prótico o aprótico, preferentemente es un disolvente prótico. Un "disolvente prótico" es un disolvente que tiene átomo(s) de hidrógeno unido(s) covalentemente a átomos de oxígeno o nitrógeno que vuelven a los átomos de hidrógeno apreciablemente ácidos y así capaces de "compartirse" con un soluto a través de unión de hidrógenos. Ejemplos de disolventes próticos incluyen, sin limitación, agua y alcoholes.

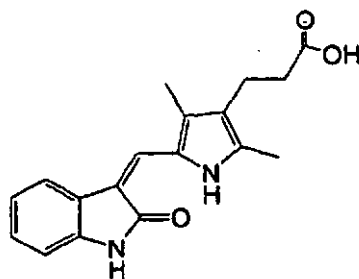
Un "disolvente aprótico" puede ser polar o no polar pero, en cualquier caso, no contiene hidrógenos ácidos y por lo tanto no es capaz de formación de enlaces de hidrógeno con solutos. Ejemplos, sin limitación, de disolventes apróticos no

polares, son pentano, hexano, benceno, tolueno, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. Ejemplos de disolventes polares apróticos son cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

En un aspecto aquí preferido de este procedimiento, el disolvente es un disolvente prótico, preferentemente agua o un alcohol tal como etanol.

- 5 La reacción se lleva a cabo a temperaturas mayores que la temperatura ambiente. La temperatura es generalmente de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 150 °C, preferentemente aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C, , lo más preferible de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 85 °C, que es aproximadamente el punto de ebullición del etanol. Por "aproximadamente" se quiere decir que el intervalo de temperatura está preferentemente dentro de 10 °C de la temperatura indicada, lo más prererentemente dentro de 5 °C de la temperatura indicada y lo más
- 10 preferentemente, dentro de 2 °C de la temperatura indicada. Así, por ejemplo, por "aproximadamente 75 °C" se quiere decir 75 °C $\pm$ 10 °C, preferentemente 75 °C $\pm$ 5 °C y lo más preferentemente, 75 °C $\pm$ 2 °C.

La indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV), sales farmacéuticamente activas y derivados de las mismas (consultar también la Tabla 1).



Compuesto IV

TABLA 1

Ejemplo 1	Estructura
1	
2	

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye las formulaciones de un compuesto que no anulan la actividad biológica y las propiedades biológicas del compuesto. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener haciendo reaccionar una 2-indolinona sustituida por pirrol contemplada para usar en la invención con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares, o con bases inorgánicas u orgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, colina, n-metilglucamina, dietilamina, procaína y
- 25 similares. Las sales farmacéuticamente aceptables que pueden formar los compuestos de esta invención incluyen las

especies cargadas negativamente o positivamente. Ejemplos de sales en las que el compuesto forma el resto positivamente cargado incluyen, sin limitación, amonio cuaternario (definido en el presente documento en otra parte), sales tales como las sales clorhidrato, sulfato, carbonato, lactato, tartrato, maleato, succinato en las que el átomo de nitrógeno del grupo de amonio cuaternario es un nitrógeno del compuesto seleccionado de esta invención que se hace reaccionar con el ácido apropiado. Las sales en las que un compuesto de esta invención forma las especies cargadas negativamente incluyen, sin limitación, las sales de sodio, potasio, calcio y magnesio formadas por la reacción de un grupo carboxílico en el compuesto con una base apropiada (por ejemplo hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de calcio (Ca(OH)₂), etc.). Como se usa en el presente documento, "amonio cuaternario" incluye un nitrógeno cuaternizado (por ejemplo, -NRR'R", donde cada uno de R, R' y R" se selecciona independientemente de H, arilo, alquilo, y similares), un nitrógeno cuaternizado que contiene arilo heterocíclico y similares.

En un aspecto de la formulación de la invención, en la formulación de la invención se usa una cantidad terapéuticamente efectiva de la indolinona sustituida ionizable .

Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" hace referencia a un vehículo o disolvente que no anula la actividad biológica y/o propiedades del compuesto administrado facilitando mientras administración, por ejemplo, estabilizando o solubilizando el compuesto. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin limitación, uno o más compuestos polihidroxicarboxílicos, uno o más tampones, uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables, uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables, uno o más antioxidantes, uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables, una o más soluciones acuosas farmacéuticamente aceptables, uno o más aceites farmacéuticamente aceptables, liposomas, uno o más lípidos poliglicolizados, uno o más agentes de granulación farmacéuticamente aceptables, uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables, uno o más potenciadores de flujo farmacéuticamente aceptables, uno o más agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables y combinaciones adecuadas de dos o más cualesquiera de los mismos.

El término "farmacéuticamente aceptable" o "farmacéutico" como se usa en el presente documento hace referencia a soluciones o componentes de la formulación que no evitan que el compuesto terapéutico ejerza un efecto terapéutico y no causan efectos secundarios inaceptables. Se proporcionan ejemplos de reactivos farmacéuticamente aceptables en The United States Pharmacopeia The National Formulary, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 1990 y FDA Inactive Ingredient Guide 1990, 1996 provistas por los Division of Drug Information Resources. Los efectos secundarios inaceptables varían para las diferentes enfermedades. Generalmente, cuanto más grave sea la enfermedad más efectos tóxicos se tolerarán. Los efectos secundarios inaceptables para diferentes enfermedades se conocen en la técnica.

Aunque se contempla que todas las permutaciones de componentes específicos dentro de las formulaciones de la invención están dentro del alcance de la presente invención, las siguientes combinaciones de uno o más vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) específico(s) y las indolinonas sustituidas ionizables específicas se prefieren en un aspecto de la invención.

En un aspecto de la formulación de la invención, la formulación es adecuada para administración parenteral. La indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales farmacéuticamente activas y derivados de las mismas.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para la administración parenteral u oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más compuestos de polihidroxicarbilo. La indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales farmacéuticamente activas y derivados del mismo.

En otro aspecto de la invención, la formulación incluye potenciadores de la permeabilidad y de la penetrabilidad. Éstos incluyen compuestos iónicos (por ejemplo, 3,5-diidosalicilato de sodio), dimetilsulfóxido y compuestos relacionados (por ejemplo, decilmetilsulfóxido), azona y compuestos relacionados (por ejemplo, N-alquil-dihidro-1,4-oxazepina-5,7-dionas), disolventes y compuestos relacionados (por ejemplo, etanol, dimetilacetamida, dimetilformamida), alcoholes grasos, ácidos grasos y enzimas (por ejemplo; fosfatasa ácida y papina). Estos son otros ejemplos de potenciadores de permeabilidad y penetración que se pueden encontrar en Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, K.A. Walters y J. Hadgraft, Eds. (Dekker, Nueva York, 1993).

El término "compuesto polihidroxicarbilo" como se usa en el presente documento incluye sin limitación carbohidratos solubles en agua (tales como glucosa, sacarosa, maltotriosa y similares); derivados de carbohidratos solubles en agua (tales como ácido glucónico y manitol y oligosacáridos y similares); polipéptidos solubles en agua; polímeros solubles en agua (tales como polivinilpirrolidona, poli(vinilalcohol) y en particular poliéteres tales como otros polioxialquilenos incluyendo poli(etilenoglicol) y similares); polímeros de oxialquilenos mezclados solubles en agua; y las formas poliméricas de etilenoglicol; y similares; y las combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Aunque los compuestos de polihidroxicarbilo contienen preferentemente más de un carbono, oxígeno y átomo de hidrógeno, están incluidas también algunas moléculas tales como poli(etilenoimina).

- Una clase particularmente preferida de compuestos polihidroxycarbilo solubilizadores comprende poli(etilenoglicol) (PEG) y derivados de PEG, tales como éter monometílico de PEG. Otros derivados de PEG adecuados incluyen éteres desprovistos de PEG-silicio. Muchos de estos polímeros están comercialmente disponibles en una diversidad de pesos moleculares. Otros pueden prepararse convenientemente a partir de materiales comercialmente disponibles, tales como por acoplamiento de un resto de amino-PEG a un resto de haloalquilsililo o de silano.
- Los PEG adecuados pueden variar en el peso molecular desde aproximadamente 200 g/mol a aproximadamente 20.000 g/mol o más, más preferentemente 200 g/mol a 5.000 g/mol, incluso más preferentemente 250 g/mol a 1.000 g/mol, y lo más preferentemente 250 g/mol a 500 g/mol. La elección de un peso molecular particular puede depender de la indolinona sustituida ionizable particular elegida y de su peso molecular y grado de hidrofobicidad, así como de la aplicación particular para la que la formulación se está usando.
- Así, los uno o más compuestos polihidroxycarbilo pueden seleccionarse a partir del grupo constituido por polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, propilenoglicol y glicerina, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Preferentemente, cada uno de los uno o más compuestos de polihidroxycarbilo es polietilenoglicol 300.
- En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración parenteral o para administración oral, la indolinona sustituida ionizable se solubiliza combinándola con un equivalente molar de una solución básica o una solución ácida, en la que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales farmacéuticamente aceptables y derivados del mismo.
- El término "solubilizado" como se usa en el presente documento hace referencia a la disolución de una sustancia en un fluido y/o adsorción de moléculas de fluido en la superficie de la sustancia para ayudar en tal disolución. En un aspecto, "solubilizado" hace referencia a la hidratación de una sustancia en agua.
- El término "equivalente molar" como se usa en el presente documento se refiere a cantidades molares iguales o similares de una sustancia de prueba según se compara con una sustancia de referencia.
- El término "solución básica" como se usa en el presente documento se refiere a una solución básica, normalmente una que tiene un pH más alto que 7 y que es capaz de reaccionar con una solución ácida. Preferentemente la base en la solución básica se seleccionó del grupo constituido por hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, trietilamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina, colina, trietanolamina y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento.
- El término "solución ácida" como se usa en el presente documento se refiere a una solución ácida, normalmente una que tiene un pH más bajo que 7 y que es capaz de reaccionar con una solución básica. Preferentemente el ácido en la solución ácida se selecciona del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fosfórico y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento.
- En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración parenteral u oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más tampones, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-(5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il)-propiónico (compuesto IV) y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.
- El término "tampón" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia, preferentemente en una solución, que resiste un cambio de calidad. Preferentemente un tampón es una solución que resiste un cambio a un pH, tal como una sustancia en una solución capaz de neutralizar tanto ácidos como bases y por lo tanto de mantener una acidez original o una basicidad original de una solución. Los tampones adecuados incluyen acetato, citrato, tampón fosfato, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico, tampón de Tris-HCl, fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, tampones de bases Tris y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Lo más preferentemente, el tampón es tampón de fosfato de sodio.
- En una realización, el pH del tampón es tres unidades más alto que la pka de la indolinona sustituida ionizable, o tres unidades más bajo que la pkb de la indolinona sustituida ionizable. Preferentemente, el tampón tiene una molaridad (es decir, concentración molar, medida en moles por litro (M)) entre 0,01 M y 0,1 M.
- El término "pka" según se usa en el presente documento se refiere al logaritmo negativo de la constante de acidez, siendo la constante de acidez el producto de la concentración del ión hidronio y la concentración de la base conjugada, dividido por la concentración del ácido (la constante de acidez se refiere también algunas veces como la constante de equilibrio).
- El término "pkb" según se usa en el presente documento se refiere al logaritmo negativo de la constante de basicidad, siendo la constante de basicidad el producto de la concentración del ión hidroxilo y la concentración del ácido conjugado, dividido por la concentración de la base (la constante de basicidad se refiere algunas veces como la constante de equilibrio).

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración parenteral o para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propionico (compuesto IV), y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.

El término "tensioactivo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento con respecto a formulaciones tanto orales como parenterales hace referencia a un compuesto que puede solubilizar compuestos hidrófobos en soluciones acuosas. Los tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos y similares y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

Preferentemente para formulaciones parenterales, el tensioactivo no es un tensioactivo no iónico. Ejemplos de tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables incluyen pero no se limitan a ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán (por ejemplo, POLYSORBATE 80® y similares), copolímeros de monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán, lecitina, alcohol polivinílico, óxido de etileno (tales como PLURONIC™ (un poliéter), TETRONIC™ (BASF) y similares), restos de polioles, ésteres de sorbitán y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Preferentemente se usan aceites de ricino etoxilados, tales como CREMOPHOR EL®, para la formulación de agentes farmacéuticos hidrófobos, tales como las indolinonas sustituidas ionizables contempladas para usar en la presente invención. El término "aceite de ricino etoxilado" como se usa en el presente documento hace referencia a un aceite de ricino con al menos un resto que contiene oxígeno. En particular, el término hace referencia a aceite de ricino comprendiendo al menos un grupo etoxilo.

Adicionalmente, el término "tensioactivo farmacéuticamente aceptable", como se usan en el presente documento en referencia a formulaciones orales, incluye tensioactivos no iónicos tales como copolímeros de etilenoglicol y propilenoglicol (por ejemplo, polioxietilenopropilenoglicoles (tales como POLOXAMER® 68 (BASF Corp.)) o un monoéster de ácido graso de monooleato de polioxietileno sorbitán (20), monooleato de polioxietileno sorbitán (TWEEN® 80), monoestearato de polioxietileno sorbitán (20) (TWEEN® 60), monopalmitato de polioxietileno sorbitán (20) (TWEEN® 40), monolaurato de polioxietileno sorbitán (20) (TWEEN® 20) y similares); derivados de aceite de ricino de polioxietileno (tales como polioxietilenoglicerol-triricinoleato, aceite de ricino de polioxilo 35 (CREMOPHOR® EL, BASF Corp.), y similares); oxiestearato de polioxietilenoglicerol (tal como CREMOPHOR® RH 40 (polietilenoglicol de aceite de ricino hidrogenado 40), CREMOPHOR® RH 60 (aceite de ricino hidrogenado de polietilenoglicol 60), BASF Corp.) y similares); y similares); tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo lauril sulfato de sodio (SLS); y similares; y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para administración parenteral o administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona ionizable sustituida es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto ácido IV) y sales farmacéuticamente activas y derivados del mismo.

Preferentemente, cada uno de los uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables está seleccionado del grupo constituido por alcohol bencílico, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, fenol y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Un conservante más preferido es alcohol bencílico.

En aún otro aspecto de la formulación de la invención adecuado para administración parenteral u oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más antioxidantes, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV), y sales y derivados del mismo farmacéuticamente activos.

El término "antioxidante" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que inhibe oxidación o reacciones promovidas por, por ejemplo, oxígeno o peróxidos. Los antioxidantes adecuados incluyen meta-bisulfito sódico, EDTA, ascorbato de sodio, ácido ascórbico, palmitato de ácido ascórbico, alcohol bencílico, alfa-tocoferol y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferentemente el antioxidante es alfa-tocoferol.

En aún un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuado para administración parenteral u oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales farmacéuticamente activas y derivados del mismo.

El término "alcohol farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a alcoholes que son líquidos a aproximadamente temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C). Éstos incluyen propilenoglicol, etanol, 2-(2-etoxietoxi)etanol (TRANSCUTOL®, Gattefosse, (Westwood, NJ)), alcohol bencílico, glicerol y similares y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferentemente, cada uno de los uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables se selecciona independientemente del grupo constituido por etanol, alcohol bencílico, propilenoglicol, 2-(2-etoxietoxi)etanol y glicerol. Lo más preferentemente, cada uno de los alcoholes farmacéuticamente aceptables es etanol o polietilenoglicol.

- La formulación incluyendo uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables debe disolverse en una cantidad suficiente de una solución acuosa farmacéuticamente aceptable antes de la administración al paciente para evitar efectos tóxicos debidos al contenido en alcohol. La cantidad añadida de una solución acuosa farmacéuticamente aceptable debería ser suficiente para evitar hemólisis. Ejemplos de soluciones acuosas farmacéuticamente aceptables adecuadas tales como WFI (agua para inyección) y soluciones que contienen solución salina isotónica se conocen en la técnica. Soluciones acuosas farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina N al 0,45 %, WFI (agua para inyección), D5W (dextrosa al 5 % en agua), solución salina N al 0,45 % de D5W y similares y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.
- En un aspecto distinto de la invención está una formulación adecuada para administración parenteral (especialmente subcutánea o intramuscular) u oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más aceites farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales farmacéuticamente activas y derivados de las mismas.
- Aceites farmacéuticamente aceptables incluyen aceites minerales, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de alazor, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento), aceite de coco fraccionado, monolaurato de propilenoglicol y triglicéridos mixtos con ácido caprílico y ácido cáprico y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. En una realización preferida, el aceite es Migliol 812 (una mezcla de triéster de glicerina y ácidos caprílico y cáprico-triglicérido cáprico/caprílico). En otra realización preferida, el aceite es aceite de sésamo.
- En un aspecto particular, la invención muestra una formulación adecuada para administración parenteral, comprendiendo la formulación: (a) ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico; (b) polietilenoglicol 300; y (c) tampón fosfato de sodio. En realizaciones preferidas, la formulación parenteral también contiene alcohol bencílico y se solubiliza ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico con hidróxido de sodio.
- En un aspecto adicional de la formulación de la invención, la formulación que comprende una indolinona sustituida ionizable y un vehículo farmacéuticamente aceptable es adecuada para administración oral, en la que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.
- En un aspecto de la formulación de la invención adecuada para la administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más compuestos de polihidroxycarbilo, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.
- En realizaciones preferidas de este aspecto de la invención de la formulación adecuadas para la administración oral, los uno o más compuestos de polihidroxycarbilo se seleccionan independientemente del grupo constituido por: carbohidratos solubles en agua, derivados de carbohidratos solubles en agua, polipéptidos, polímeros solubles en agua, polímeros de oxialquileno mixtos solubles en agua y la forma polimérica de etilenoglicol. Preferentemente, los uno o más compuestos de polihidroxycarbilo son derivados de poli(etilenoglicol) (PEG) o derivados de PEG. Más preferentemente, PEG puede variar en peso molecular desde aproximadamente 200 daltons hasta aproximadamente 20.000 daltons.
- En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más lípidos poliglicolizados, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y derivados de sales farmacéuticamente activas del mismo.
- El término "lípidos poliglicolizados" como se usa en el presente documento se refiere a mezclas de monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos y monoésteres de polietilenoglicol y diésteres de polietilenoglicol formados por la alcoholisis parcial de aceite vegetal usando PEG de 200 g/mol a 1.000 g/mol o por la esterificación de ácidos grasos usando 200 g/mol de PEG a 1.000 g/mol de PEG y glicerol. Preferentemente estos incluyen GELUCIRE® 35/10, GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 46/07, GELUCIRE® 50/13, GELUCIRE® 53/10 y LABRASOL®.
- En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.
- En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más agentes de granulación farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo. Los agentes de granulación adecuados incluyen sin limitación dióxido de silicio, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona, poliplasdon; y similares y

combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende combinaciones adecuadas de dos o más de los miembros del grupo que comprenden uno o más compuestos de polihidroxycarbilo, uno o más lípidos poliglicolizados, uno o más tensioactivos y uno o más agentes de granulación. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más compuestos de polihidroxycarbilo, uno o más lípidos poliglicolizados y uno o más tensioactivos. Estas formulaciones orales tienen características de solubilidad ventajosas y biodisponibilidad oral y permiten la administración oral de las indolinonas sustituidas ionizables para realizar pruebas.

En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen una indolinona sustituida ionizable. Se seleccionan composiciones farmacéuticamente aceptables preferidas de la presente invención a partir del grupo que comprende la formulación de la invención adecuada para administración oral, una cápsula de gelatina dura cargada con la formulación de la invención adecuada para administración oral, una cápsula de gelatina blanda cargada con la formulación de la invención adecuada para administración oral y una cápsula de gelatina dura rellena con la formulación de la invención adecuada para administración oral mezclada con un agente de granulación para formar una composición sólida seca. En realizaciones preferidas, una solución que comprende la formulación de la invención adecuada para administración oral está encapsulada en una cápsula de gelatina elástica blanda (SEC) o una cápsula de gelatina dura.

Una composición sólida de la formulación puede prepararse mezclando la formulación de la invención en un estado licuado con un agente de granulación farmacéuticamente aceptable o con una mezcla de agentes de granulación farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para administración oral, la formulación es sólida y el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables y uno o más potenciadores farmacéuticamente aceptables, en la que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-il]-propiónico (compuesto IV) y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.

Diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación almidón pregelatinizado, lactosa, monohidrato anhidro o lactosa anhidra, manitol, celulosa microcristalina y similares y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Aglutinantes farmacéuticamente adecuados incluyen sin limitación polivinilpirrolidona, hidroxilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón y similares y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Disgregantes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación glicolato de almidón sódico, croscarmelosa, crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, almidón y similares y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Los tensioactivos farmacéuticamente aceptables son como se describen en el presente documento, e incluyen adicionalmente sin limitación lauril sulfato de sodio, cloruro de cetilpiridinio, polisorbato 80, estearatos de polioxietileno y similares y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Los lubricantes farmacéuticamente aceptables incluyen sin limitación estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, PEG (3.000-10.000), behenato de glicerilo y similares y combinaciones adecuadas de dos o más cualesquiera de los mismos. Potenciadores de flujo farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación dióxido de silicio coloidal, talco y similares y combinaciones adecuadas de dos o más cualesquiera de los mismos.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, la formulación es una solución y el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más compuestos de polihidroxycarbilo, uno o más tensioactivos y uno o más tampones, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.

En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para administración oral, la formulación es una suspensión y el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables, uno o más soluciones salinas farmacéuticamente aceptables y uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.

Agentes de suspensión farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen sin limitación povidona, carboximetilcelulosa (CMC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

En aún otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para administración oral, la formulación es una solución y el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más aceites farmacéuticamente aceptables y uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico y sales y derivados farmacéuticamente

activos del mismo.

En otras realizaciones preferidas, cada uno de los uno o más aceites farmacéuticamente aceptables es un aceite de sésamo, y cada uno de los uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables es un copolímero de óxido de etileno (por ejemplo, PLURONIC™ F68 y similares, como se describe anteriormente).

- 5 En aún un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para administración oral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables y uno o más aceites farmacéuticamente aceptables, en los que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo. En una realización preferida, el tensioactivo farmacéuticamente aceptable
10 comprende copolímero de óxido de etileno (por ejemplo, PLURONIC™ F68) y el aceite farmacéuticamente aceptable comprende aceite de sésamo.

- 15 En un aspecto adicional, la invención muestra un procedimiento de preparar una formulación para administración parenteral o administración oral que comprende añadir a una solución salina, formada *in situ* mezclando un equivalente molar de una solución básica o de una solución ácida con una indolinona sustituida ionizable, uno o más compuestos de polihidroxicarbilo y/o uno o más tampones. En una realización preferida, tanto los uno o más compuestos de polihidroxicarbilo como los uno o más tampones se añaden a la solución salina, en la que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.

- 20 En una realización preferida del procedimiento de preparar una formulación, la solución ácida se selecciona del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico y similares y las combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento y la solución básica se selecciona del grupo constituido por hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, meglumina, trietilamina, trietanolamina y similares y combinaciones adecuadas de los dos o más en el presente documento. Preferentemente, la solución básica es hidróxido de sodio.

- 25 En otras realizaciones preferidas del procedimiento de preparar una formulación, los uno o más compuestos de polihidroxicarbilo se seleccionan del grupo constituido por polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, propilenglicol, glicerina, y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos, aunque los compuestos polihidroxicarbilo enumerados previamente pueden usarse también en algunos casos. Preferentemente, los uno o más compuestos de polihidroxicarbilo es polietilenglicol 300.

- 30 En una realización preferida adicional del procedimiento de preparar una formulación, el pH de tampón es tres unidades más alto que la pKa de la indolinona sustituida ionizable o tres unidades más bajo que la pKb de la indolinona sustituida ionizable y tiene una polaridad entre 0,01 M y 0,1 M. Preferentemente, el tampón se selecciona del grupo constituido por acetato, citrato, tampón de ácido fosfórico, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico y tampón de Tris-HCl y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Alternativamente, el tampón se selecciona a
35 partir del grupo constituido por fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, tampones de bases Tris y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento.

En una realización preferida adicional del procedimiento de preparar una formulación, el procedimiento también incluye esterilizar la solución. Preferentemente, la esterilización se hace por filtración.

- 40 Así, una realización particular del procedimiento de preparar una aspecto de Formulación de la invención muestra un procedimiento de preparar una formulación, comprendiendo el procedimiento añadir a una solución salina, formada *in situ* por medio de adición de un equivalente molar de hidróxido de sodio a ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, polietilenglicol 300 y un tampón fosfato de sodio. En realizaciones preferidas de este procedimiento de preparar una formulación, el procedimiento incluye también añadir alcohol bencílico a la solución salina y/o esterilizar la formulación resultante por filtración.

- 45 En un aspecto adicional, la invención muestra un procedimiento de preparar formulación adecuada para administración oral, comprendiendo el procedimiento mezclar una indolinona sustituida ionizable, uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables y uno o más aceites farmacéuticamente aceptables, en el que la indolinona ionizable sustituida es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo. En otras realizaciones preferidas, cada uno de los uno o más aceites
50 farmacéuticamente aceptables es un aceite vegetal (por ejemplo aceite de sésamo y similares, como se han descrito anteriormente) y/o cada uno de los uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables es un copolímero de óxido de etileno (por ejemplo, PLURONIC™ F68, y similares como se han descrito anteriormente).

- 55 Se pueden añadir también otros componentes a las formulaciones de la invención para potenciar sus efectos terapéuticos. Por ejemplo, las indolinonas sustituidas ionizables pueden formularse adicionalmente en liposomas además de los componentes anteriormente mencionados. Los liposomas han mostrado potenciar la administración de los compuestos en las células. Sin embargo, dado que las formulaciones han estado mostrando tener un efecto terapéutico con sólo los componentes descritos en el presente documento, las formulaciones de la presente invención pueden "constar esencialmente de" o "constar de" estos componentes.

En realizaciones preferidas de la invención, las formulaciones son efectivas en tratar o evitar un estado anormal en un paciente que necesita tal tratamiento. El paciente es preferentemente un mamífero y más preferentemente un ser humano. En una realización altamente preferida las formulaciones son parenterales. La administración parenteral incluye vía intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraósea e intramedular de la inyección y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento.

El término "evitar" como se usa en el presente documento hace referencia a un paciente antes de que el estado anormal se manifieste en sí misma en ese paciente.

El término "tratar" como se usa en el presente documento se refiere al uso de la indolinona ionizable sustituida que tiene un efecto terapéutico y al menos alivia o anula parcialmente el estado anormal en el organismo (por ejemplo, paciente).

El término "efecto terapéutico" como se usa en el presente documento se refiere a la inhibición de el estado anormal. El término "efecto terapéutico" también se refiere a la inhibición de factores que causan o contribuyen a el estado anormal. Un efecto terapéutico alivia en algún grado uno o más de los síntomas de el estado anormal.

El término "mamífero" como se usa en el presente documento se refiere preferentemente a los organismos de la clase conocida como "mamíferos", tales como ratones, ratas, conejos, conejillos de Indias, cabras, ovejas, caballos, vacas, perros, gatos, monos, simios, seres humanos y similares; más preferentemente perros, gatos, monos, simios, seres humanos y similares; y lo más preferentemente seres humanos.

El término "estado anormal" se refiere a una función en las células o tejidos de un paciente que se desvía de las funciones normales en ese paciente. Un estado anormal puede referirse a proliferación celular (por ejemplo, llegar a ser un trastorno proliferativo) como se describe en el presente documento.

El término "trastorno proliferativo celular" como se usa en el presente documento se refiere a un trastorno donde un exceso de proliferación celular de uno o más subgrupos de células en un organismo multicelular tiene lugar dando como resultado daño (por ejemplo, malestar o expectativa de vida disminuida) para el microorganismo multicelular. La proliferación celular en exceso se puede determinar por referencia a la población general y/o por referencia a un paciente particular (por ejemplo, a un punto anterior en la vida del paciente). Los trastornos celulares hiperproliferativos pueden tener lugar en diferentes tipos de animales y en seres humanos, y producen diferentes manifestaciones físicas dependiendo de las células afectadas. Los trastornos celulares hiperproliferativos incluyen sin limitación cánceres, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos autoinmunes y similares. Los trastornos proliferativos celulares adecuados para tratamiento de acuerdo con la presente invención incluyen sin limitación cánceres (por ejemplo, eritroblastoma, glioblastoma, meningioma, astrocitoma, melanoma, mioblastoma, cánceres de mama, cánceres gástricos, cánceres ováricos, cánceres renales, cánceres hepáticos, cánceres pancreáticos, cánceres de vejiga, cánceres de tiroides, cánceres de próstata, cánceres colorrectales, cánceres de tumores sólidos, cáncer de colon, cáncer de cerebro, cánceres de sangre, cánceres de huesos, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, sarcoma de Kaposi, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de piel y similares, cánceres de pulmón de células no pequeñas y similares).

En referencia al tratamiento de estados anormales causados, en todo o en parte, por un trastorno proliferativo celular, un efecto terapéutico se refiere a uno o más de los siguientes: (a) reducir tamaño tumoral; (b) inhibir (por ejemplo, ralentizar o detener) metástasis tumoral; (c) inhibir crecimiento tumoral; y (d) aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el estado anormal.

Así, la presente invención muestra una formulación parenteral que comprende una indolinona sustituida ionizable, uno o más compuestos de polihidroxycarbilo y un tampón para evitar o tratar un estado anormal en un paciente que necesita tratamiento que comprende: (a) diluir dicha formulación parenteral en una solución farmacéuticamente aceptable; y (b) administrar parenteralmente dicha formulación diluida a dicho paciente, en la que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo.

En realizaciones preferidas de la misma, la indolinona sustituida ionizable se solubiliza combinando con un equivalente molar de una solución básica o de una solución ácida. Preferentemente, la solución básica se selecciona del grupo constituido por hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, trietilamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina, colina, trietanolamina y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento, y la solución ácida se selecciona del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fosfórico y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento.

En aún otras realizaciones preferidas, el uno o más compuestos de polioxicarbilo están seleccionados del grupo constituido por polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, propilenoglicol, glicerina y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Preferentemente, el uno o más compuestos de polihidroxycarbilo es polietilenoglicol 300.

En otras realizaciones preferidas de la misma, el pH del tampón es de tres unidades de pH más alto que la pKa de dicha indolinona sustituida ionizable, o tres unidades de pH más bajo que la pKb de dicha indolinona sustituida ionizable.

Preferentemente, el tampón tiene una molaridad entre 0,01 M y 0,1 M, y está seleccionado del grupo constituido por acetato, citrato, tampón de ácido fosfórico, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico, tampón de Tris-HCl y similares y las combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Alternativamente, el tampón se selecciona desde el grupo constituido por fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, tampones de bases Tris y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Preferentemente, el tampón es tampón de fosfato de sodio.

En otras realizaciones preferidas de la misma, la formulación también contiene uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, los tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen pero no están limitados a POLISORBATO 80 y otros ésteres de ácidos grasos de polioxietilenosorbitán, monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán, pluronic F68, lecitina, alcohol polivinílico, copolímeros de óxido de etileno tales como PLURONIC™ (un poliéter) y TETRONIC™ (BASF), restos de polioles, ésteres de sorbitán y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Preferentemente aceites de ricino etoxilados, tales como CREMOPHOR EL®, se usan para la formulación de agentes farmacéuticos hidrófobos. En otras realizaciones preferidas de la misma, la formulación contiene también un conservante farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el conservante se selecciona del grupo constituido por alcohol bencílico, metilparabeno, etilparabeno, fenol y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento. Lo más preferentemente, el conservante es alcohol bencílico.

En otras realizaciones preferidas de la misma, la formulación también contiene un antioxidante. Preferentemente, el antioxidante está seleccionado del grupo constituido por metabisulfito de sodio, EDTA, ácido ascórbico, alcohol bencílico y similares y combinaciones adecuadas de dos o más en el presente documento y preferentemente es alcohol bencílico.

En aún otras realizaciones preferidas de la misma, el paciente es un mamífero, preferentemente un ser humano.

Adicionalmente, la presente invención muestra una formulación oral que comprende una indolinona sustituida ionizable, uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables y uno o más aceites farmacéuticamente aceptables para evitar o tratar un estado anormal en un paciente que necesita tratamiento que comprende administrar oralmente al paciente la formulación en la que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico y sales y derivados farmacéuticamente activos del mismo. En otras realizaciones preferidas, cada uno de los uno o más aceites farmacéuticamente aceptables es un aceite vegetal (por ejemplo aceite de sésamo y similares, como se han descrito anteriormente) y/o cada uno de los uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables es un copolímero de óxido de etileno (por ejemplo, PLURONIC™ F68, y similares como se han descrito anteriormente).

La indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV) y sales farmacéuticamente activas y derivados del mismo.

Otras características y ventajas de la invención serán patentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención muestra formulaciones parenterales y orales para compuestos de indolinona que son ionizables como ácidos libres o bases libres. En particular, las formulaciones ayudan a la administración de indolinonas que son ionizables como ácidos libres o bases libres para pacientes que necesitan tratamiento.

1. Propiedades de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico

Ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, es un compuesto de indolinona que es un potente inhibidor de la ruta de transducción de señales Flk-1/KDR, del receptor PDGF y del receptor FGF. También es eficaz en inhibir crecimiento SC de múltiples tipos de tumores e inhibió el crecimiento de tumores establecidos. Este compuesto es un compuesto preferido para usar en las formulaciones de la presente invención. Las propiedades de formulaciones que comprenden este compuesto se exponen en los materiales experimentales que siguen.

2. Composiciones y usos farmacéuticos

Un compuesto o combinación de la presente invención o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto puede administrarse como tal a un paciente humano o puede administrarse en composiciones o formulaciones farmacéuticas en las que los materiales precedentes están mezclados con vehículo(s) o excipiente(s) adecuado(s). Las técnicas para formulación y administración de fármacos pueden encontrarse en "Remington's Pharmacological Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

A. Vías de Administración.**General**

5 Vías adecuadas de administración pueden incluir, sin limitación, administración oral, rectal, transmucosal o intestinal o inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales, o intraoculares. Las vías de administración preferidas son la oral y la parenteral.

Alternativamente, alguien puede administrar el compuesto en una manera local más que en una manera sistémica, por ejemplo, por medio de inyección del compuesto directamente en un tumor sólido, a menudo en un depósito o formulación de liberación sostenida.

10 Además, alguien puede administrar el fármaco en un sistema de administración de fármacos selectiva, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de tumores. Los liposomas se dirigirán a y se aceptarán selectivamente por el tumor.

B. Composición/Formulación**General**

15 Las composiciones farmacéuticas y las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden elaborarse por procedimientos bien conocidos en la técnica; por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales.

20 Composiciones y formulaciones farmacéuticas para usar de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y productos auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

25 Para la inyección, los compuestos de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. Para la administración transmucosal, los penetrantes apropiados para que la barrera sera permeada se usan en la formulación. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

30 Para administración oral, los compuestos pueden formularse combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten a los compuestos de la invención formularse como comprimidos, píldoras, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente. Las preparaciones farmacéuticas y las formulaciones para uso oral pueden realizarse usando un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir otros productos auxiliares adecuados si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes útiles son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de patata y otros materiales tales como gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de metilo, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico. Se puede usar también una sal tal como alginato de sodio.

40 Los núcleos de las grageas se dotan de revestimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas que opcionalmente contienen goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir tintes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

45 Composiciones farmacéuticas y formulaciones que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas de dos piezas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de dos piezas pueden contener los ingredientes activos en mezcla con una carga tal como lactosa, un aglutinante tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en los líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Los estabilizadores pueden añadirse en estas formulaciones, también.

50 Para administración bucal, las composiciones y formulaciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención están convenientemente desarrollados en forma de un pulverizador de aerosol usando un envase presurizado o un nebulizador y un propulsor adecuado, por ejemplo, sin limitación, diclorodifluorometano, triclorofluorometano,

diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede controlar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

- 5 Los compuestos también pueden formularse por administración parenteral, por ejemplo, por inyección de bolo o por infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en contenedores multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener materiales de formulación tales como agentes de suspensión, agentes estabilizantes o agentes dispersantes.
- 10 Composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua, tal como, sin limitación, una sal, del compuesto activo. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse en un vehículo lipófilo. Los vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores adecuados y/o agentes adecuados que incrementen la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.
- 15

Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógeno, antes de usarse.

- 20 Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, usando, por ejemplo, bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos pueden formularse también como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de larga duración pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por subcutáneamente o intramusculamente) o por inyección intramuscular. Un compuesto de esta invención puede formularse por esta vía de administración con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite farmacológicamente aceptable), con intercambio de resinas iónicas, o como un derivado soluble en poca cantidad tal como, sin limitación, una sal soluble en poca cantidad.

- Un ejemplo no limitante de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema co-disolvente que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa tal como el sistema co-disolvente de VPD. VPD es una solución de alcohol bencílico al 3 % p/v, 8 % p/v del tensioactivo no polar Polisorbato 80™ y polietilenoglicol 300 al 65 % p/v, ajustando al volumen total en etanol absoluto. El sistema co-disolvente VPD (VPD: D5W) consta de VPD diluido 1:1 con una solución de dextrosa al 5 % en agua. Este sistema co-disolvente disuelve bien compuestos hidrófobos y produce por sí mismo baja toxicidad tras administración sistémica. Las proporciones de un sistema codisolvente tal pueden variarse considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes co-disolventes puede variarse: por ejemplo, otros tensioactivos no polares de baja toxicidad pueden usarse en lugar de Polisorbato 80™, el tamaño de la fracción de polietilenoglicol puede modificarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar polietilenoglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares de polisacáridos pueden sustituirse por dextrosa.
- 30
- 35

- Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o transportadores de administración para fármacos hidrófobos. Además, ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido se pueden emplear también, aunque al coste de toxicidad mayor.
- 40

Adicionalmente, los compuestos y formulaciones pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Distintos materiales de liberación sostenida se han establecido y se conocen bien por aquellos expertos en la técnica.

45

Las composiciones farmacéuticas y la formulación farmacéutica en el presente documento pueden comprender también vehículos o excipientes en fase sólida o en fase de gel adecuada. Ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, distintos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenoglicoles.

- 50 El compuesto de la invención puede proporcionarse como una sal con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles se pueden formar con muchos ácidos, incluyendo pero no limitados a ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos o en otros disolventes protónicos de lo que lo son las formas de bases libres correspondientes.

Composición de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico

Este compuesto puede formularse como cualesquiera de las composiciones y formulaciones descritas anteriormente. Las formulaciones actualmente preferidas, sin embargo, comprenden composición de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico en solución parenteral estéril suficiente para proporcionar una concentración final de aproximadamente 10 mg/ml.

3. DOSIFICACIÓN**A. General**

Compuestos, combinaciones y composiciones y farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito deseado; es decir, la modulación de la actividad de las proteína cinasas (PK) o el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con PK.

La proteína cinasa referida anteriormente está seleccionada del grupo constituido por un trastorno relacionado con EGFR, un trastorno relacionado con PDGFR, un trastorno relacionado con IGFR y un trastorno relacionado con flk.

El trastorno relacionado con proteína cinasas referido anteriormente es un cáncer seleccionado del grupo constituido por carcinoma de células escamosas, sarcomas tales como sarcoma de Kaposi, astrocitoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y glioma en un aspecto adicional de esta invención.

El trastorno relacionado con proteína cinasas referido anteriormente está seleccionado del grupo constituido por diabetes, un trastorno de hiperproliferación, una enfermedad de Von Hippel-Lindau, reestenosis, fibrosis, soriasis, osteoartritis, artritis reumatoide, un trastorno inflamatorio y angiogénesis en aún otro aspecto de esta invención.

Los trastornos adicionales que pueden tratarse o evitarse usando los compuestos de esta invención son trastornos inmunológicos tales como enfermedad autoinmune (SIDA) y trastornos cardiovasculares tales como aterosclerosis.

Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva quiere decir una cantidad de compuesto efectivo para evitar, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

La determinación de una cantidad efectiva terapéutica está bien dentro de la capacidad de aquellos expertos en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en el presente documento.

Para cualquier compuesto usado de acuerdo con la invención, la cantidad o dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente a partir de los ensayos de cultivos celulares. Después, la dosificación puede formularse para usar en modelos animales tal como para lograr una concentración circulante que incluye la CI_{50} como se determina en cultivo celular (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición que es la mitad de la máxima inhibición de la actividad PK). Tal información puede después usarse para determinar con más seguridad dosis útiles en seres humanos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos descritos en el presente documento pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en los cultivos celulares o en los animales experimentales, por ejemplo, determinando la CI_{50} y la DL_{50} (ambas de las cuales se discuten en otra parte en el presente documento) para un compuesto sujeto. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivo celular y estudios de animales pueden usarse en formular un intervalo de dosificación para usar en seres humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración usada. La formulación, la vía de administración y la dosificación exactas se pueden escoger por el médico individual en vista de la afección del paciente. (Véase por ejemplo, Fingl, y cols., 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", capítulo 1 página 1).

Los compuestos terapéuticos deberían ser más potentes en inhibir la actividad de la tirosina cinasa preceptora que en ejercer un efecto citotóxico. Una medida de la efectividad y toxicidad celular de un compuesto se puede obtener determinando el índice terapéutico; es decir, CI_{50}/DL_{50} . CI_{50} , la dosis requerida para lograr inhibición del 50 %, puede medirse usando técnicas estándar tales como aquellas descritas en el presente documento. DL_{50} , la dosis que da como resultado toxicidad del 50 %, puede medirse además por técnicas estándar también (Mossman, 1983, J. Immunol. Methods, 65:55-63), midiendo la cantidad de LDH liberados (Korzeniewski y Callewaert, 1983, J. Immunol. Methods, 64:313; Decker y Lohmann-Matthes, 1988, J. Immunol. Methods, 115:61), o midiendo la dosis letal en modelos animales. Se prefieren compuestos con un índice terapéutico grande. Así, en un aspecto de la invención, una dosificación preferida de los compuestos, agentes, combinaciones y composiciones farmacéuticas contempladas para usar en la invención requieren el índice terapéutico de cada componente activo para ser mayores que 2, preferentemente, al menos 10, más preferentemente, al menos 50.

La cantidad de dosificación y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de las especies activas que son suficientes para mantener los efectos de modulación de las cinasas. Estos

niveles plasmáticos se refieren como concentraciones efectivas mínimas (MEC). Las MEC variarán para cada compuesto pero pueden estimarse a partir de datos de estudios *in vitro*; por ejemplo, la concentración necesaria para lograr inhibición del 30-90 % de una cinasa puede averiguarse usando los ensayos descritos en el presente documento. Las dosificaciones necesarias para lograr las MEC dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Los ensayos de HPLC o los bioensayos completos pueden usarse para determinar concentraciones en plasma.

Los intervalos de dosificación pueden determinarse también usando valor de MEC. Los compuestos se administrarían usando un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de las MEC durante el 10-90 % del tiempo, preferentemente durante el 30-90 % y lo más preferentemente durante el 50-90 %.

En casos de administración o captación selectiva locales, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada con la concentración de plasma y otros procedimientos conocidos en la técnica se pueden emplear para determinar la cantidad de dosificación correcta y el intervalo de dosificación correcta.

La cantidad de una composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto que se esté tratando, la gravedad de la afección, la manera de administración, el juicio del médico que prescribe, etc.

B- Ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico.

Cantidades terapéuticamente efectivas

En general, "cantidades terapéuticamente eficaces" hace referencia a aquella cantidad de un agente o su metabolito que es eficaz para evitar, aliviar, reducir o mejorar síntomas de la enfermedad y/o de los efectos adversos indeseables atribuibles a tratamiento de la enfermedad con otro agente o su metabolito, o a prolongar la supervivencia del paciente que se está tratando. Más particularmente, en referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del (o preferentemente eliminar el) tumor; (2) inhibir (es decir, ralentizar en alguna medida, preferentemente detener) metástasis de tumores; (3) inhibir en algún grado (es decir ralentizar en alguna medida, preferentemente detener) crecimiento tumoral; y/o (4) aliviar en algún grado (o preferentemente eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer y/o uno o más efectos secundarios no deseados atribuibles al tratamiento del cáncer con otro agente o con su metabolito. Ejemplos no limitantes de cantidades terapéuticamente efectivas de agentes particulares y compuestos contemplados para usar en la presente invención se describen adicionalmente a continuación.

Además de la definición general anterior, mediante una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente se quiere decir cualquier cantidad administrada en cualquier manera y en cualquier régimen de tratamiento como puede reconocerse actualmente en las artes médicas o como puede ocurrir como el resultado de desarrollos futuros con respecto al uso de estos agentes.

Un "régimen de tratamiento" se refiere a cantidades específicas de la indolinona sustituida ionizable contemplada para usar en esta invención administradas un número fijo de veces en una manera fija durante un periodo de tiempo establecido.

Cuando hacemos referencia a "número fijo de veces" de administración en un régimen de tratamiento, "días consecutivos" significa días de calendario consecutivos; es decir, lunes, martes, miércoles, etc. Días "escalonados" significa días de calendario con otros días de calendario entre ellos, por ejemplo, sin limitación, lunes, miércoles, sábados, etc.

Además, con respecto a una "cantidad terapéuticamente efectiva" de una indolinona ionizable sustituida, la frase se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para inhibir el crecimiento, tamaño y vascularización; es decir, angiogenesis y/o vasculogenesis, de tumores durante el periodo de "recuperación", es decir, los periodos en un régimen de tratamiento cuando ningún otro agente quimioterapéutico se está administrando a un paciente.

Cantidades específicas

En base a los datos farmacológicos obtenidos con respecto a composición de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (véase anteriormente), el compuesto puede administrarse en dosis que oscilan desde aproximadamente 1 mg/m² hasta aproximadamente 3000 mg/m². En una realización preferida actualmente, la dosificación está entre aproximadamente 50 mg/m² y aproximadamente 2400 mg/m². En otra realización preferida, las cantidades terapéuticamente efectivas de composición de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico comprenden desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 800 mg/m². Por supuesto, la dosis dependería de un número de factores, incluyendo factor específico de paciente, por ejemplo, peso, régimen de dosificación (por ejemplo frecuencia, vía de administración, efecto de comida) etc.

La(s) formulación/formulaciones descrita(s) en la sección de composiciones anteriores se pueden administrar a un paciente a una velocidad desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 200 cc/hora. La velocidad de administración para un paciente particular es dependiente de lograr los niveles de plasma relevantes terapéuticos para

la indicación particular. El médico que prescribe es experto en hacer una determinación tal.

Por "aproximadamente", dondequiera que el término aparezca en el presente documento, está indicando $\pm 10\%$; es decir, aproximadamente 175 cc/hora significa desde 157,5 cc/hora a 192,5 cc/hora, etc.

- 5 En una realización actualmente preferida, la dosis de composición del ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico se administra durante períodos de descanso cuando ningún otro agente se está administrando a un paciente.

B. Vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las siguientes tablas exponen los intervalos de los componentes útiles en la formulación de los compuestos revelados en el presente documento.

- 10 Todos los componentes de la formulación:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10 %	0,01-7,5 %	0,01-5,0 %
Compuestos de Polioxihidrocarbilo	5,0-70 %	5,0-45 %	15-45 %
Tampón	0-3 %	0-1,0 %	0-0,5 %
Tensioactivo	0-50,0 %	0-50,0 %	0-31,5 %
Conservante	0-3,0 %	0-2,0 %	0,5-2,0 %
Antioxidante	0-3,0 %	0-2,0 %	0,1-1,0 %
Alcohol	0-40,0 %	0-30,0 %	0-25,0 %
Aceite	5-75 %	10-25 %	15-20 %
Agente de Granulación	10-95 %	20-60 %	30-50 %
Diluyente	5-95 %	10-80 %	20-60 %
Aglutinante	0-15 %	0-8 %	0-5 %
Disgregante	1-20 %	4-15 %	4-10 %
Lubricante	0,3-2,0 %	0,5-1,5 %	1,0-1,5 %
Potenciador de Flujo	0-1,0 %	0,3-1,0 %	0,3,0,8 %
Agente de Suspensión	0-2,0 %	0-1,0 %	0-0,5 %

Indolinona + Compuestos de Polioxihidrocarbilo:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10,0 %	0,01-7,5 %	0,01-5,0 %
Compuestos de Polioxihidrocarbilo	1,0-70,0 %	5,0-45 %	15,0-45,0 %

Indolinona + Tampón:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10,0 %	0,01-7,5 %	0,01-5-0 %
Tampón	0,01 M-1 M	0,05-0,5 M	0,2-0,5 M

5

Indolinona + Conservante:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10,0 %	0,01-7,5 %	0,01-5,0 %
Conservante	0-3,0 %	0-2,0 %	0,5-2,0 %

Indolinona + Antioxidante:

10

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,41-10,0 %	0,0-7,5 %	0,01-3,0 %
Antioxidante	0-3,0 %	0-2,0 %	0,1-1,0 %

Indolinona + Alcohol:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10 %	0,01-7,5 %	0,01-5,0 %
Alcohol	0-40,0 %	0-30,0 %	0-25,0 %

Indolinona + Aceite:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	5-75 %	10-25 %	15 %
Aceite	20-90 %	70-85 %	80 %

5 Indolinona + Tensioactivo:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10,0 %	0,01-7,5 %	0,01-5,0 %
Tensioactivo	0-50,0 %	0-40,0 %	0-31,5 %

Indolinona + Agente de Granulación:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	5-90 %	40-80 %	50-70 %
Agente de Granulación	10-95 %	20-60 %	30-50 %

10

Indolinona + Compuestos de Polioxihidrocarbilo + Tensioactivo + Lípidos Poliglicolizados:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10,0 %	0,01-7,5 %	0,01-5,0 %
Compuestos de Polioxihidrocarbilo	5,0-70 %	5-45 %	15,0-45,0 %
Tensioactivo	0-50 %	0-40 %	0-31,5

Indolinona + Tensioactivo + Diluyente + Aglutinante + Disgregante + Lubricante + Potenciador de Flujo:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	5-90 %	10-80 %	15-75 %
Tensioactivo	0-10 %	0,1-8,0 %	1-5 %
Aglutinante	5-95 %	15-85 %	20-75 %
Disgregante	1-20 %	4-15 %	4-10 %
Lubricante	0,3-2,0 %	0,5,1,5 %	1,0-1,5 %
Potenciador de Flujo	0-1,0 %	0,3-1,0 %	0,3-0,8 %

5 Indolinona + Compuestos de Polioxihidrocarbilo + Tampón + Tensioactivos:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10,0 %	0,01-7,5 %	0,01-5,0 %
Compuestos de Polioxihidrocarbilo	5-70 %	5-45 %	15-45 %
Tampón	0-3 %	0-1 %	0-0,5 %
Tensioactivo	0-50 %	0-40 %	0-31,5 %

Indolinona + Tensioactivo + Solución de Sales + Agente de Suspensión:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10 %	0,01-7,5 %	0,01-5,0 %
Tensioactivo	0-50 %	0,1-1,0 %	0,1-0,5 %
Solución de Sales	0,5-1 %	0,5-1 %	0,5-1 %
Agente de Suspensión	0-2 %	0-1 %	0-0,5 %

Indolinona + Tensioactivo + Aceite:

Componente	Intervalo más Amplio de Concentración de Componente en la Formulación	Intervalo Preferido de Concentración de Componente en la Formulación	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componente en la Formulación
Indolinona Sustituida Ionizable	10-30 %	10-25 %	10-20 %
Tensioactivos	0,10 %	3-8 %	5 %
Aceite	50-80 %	60-80 %	70-80 %

Procedimiento de Elaborar Formulación que comprende Indolinona + Compuestos de Polihidroxicarbilo + Tampón:

Componente	El Intervalo Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento	Intervalo Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento
Indolinona Sustituida Ionizable	0,01-10 %	0,01-7,5 %	0,01-5 %
Compuestos de Polioxihiidrocarbilo	5-70 %	5-50 %	5-45 %
Tampón	0-3 %	0-1 %	0-0,05 %

Procedimiento de Elaborar Formulación que comprende Indolinona + Tensioactivo + Aceite:

5

Componente	El Intervalo Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento	Intervalo Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento
Sustituido Ionizable	1-1000 mg	10-900 mg	50-750 mg
Indolinona			

Componente	El Intervalo Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento	Intervalo Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento	El Intervalo Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Realizada Por Procedimiento
Tensioactivo	1-100 mg	10-90 mg	45-55 mg
Aceite	10-1000 mg	10-900 mg	200-900 mg

4. Envasado

Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o accesorio dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, lo que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contengan el ingrediente activo. El envase puede comprender por ejemplo lámina de metal o de plástico, tal como un envase tipo blister. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede estar acompañado por un aviso asociado con el envase en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula lo elaborado, el uso o la venta de productos farmacéuticos, aviso que está reflejando la aprobación por la agencia de la forma de las composiciones o de la administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, puede ser del etiquetado marcado por la U.S. Food and Drug Administration para fármacos de prescripción o de un inserto de producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, situarse en un contenedor apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada. Las condiciones adecuadas indicadas en la etiqueta pueden incluir tratamiento de un tumor, inhibición de angiogénesis, tratamiento de fibrosis, diabetes y similares.

Los procedimientos adicionales de preparar formulaciones farmacéuticas de los compuestos, los procedimientos de determinar las cantidades de los compuestos a administrarse a un paciente y los modos de administrar compuestos a un organismo se describen en la Solicitud de los Estados Unidos con Número de Serie 08/702,232 por Tang y cols. y titulada "Indolinone Combinatorial Libraries and Related Products and Methods for the Treatment of Disease", presentada el 23 de agosto, 1996 y en la Publicación de Patente Internacional número WO 96/22976, por Buzzetti, y cols. y titulada "Hydrosoluble 3-Arylidene-2-Oxindole Derivatives as Tyrosine kinase Inhibitors", publicada el 1 de agosto de 1996, ambas de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad, incluyendo cualesquiera dibujos. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que tales descripciones son aplicables a la presente invención y pueden adaptarse fácilmente a ella.

Ejemplos de síntesis

Los compuestos de esta invención, así como los 2-oxindoles y aldehídos precursores, pueden sintetizarse fácilmente usando técnicas bien conocidas en las técnicas químicas. Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que están disponibles otras rutas de síntesis para formar los compuestos de la invención y que lo siguiente se ofrece a modo de ejemplo y no a modo de limitación.

A. Procedimiento de síntesis general.

La siguiente metodología general se puede emplear para preparar los compuestos de esta invención:

La 2-oxindol adecuadamente sustituida (1 equiv.), el aldehído apropiadamente sustituido (1,2 equiv.) y una base (0,1 equiv.) se mezclan en un disolvente (2-oxindol a 1-2 ml/mmol) y las mezclas se calientan después durante desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 horas. Después de enfriamiento, el precipitado que se forma se filtra, se lava con etanol frío o éter frío y se seca al vacío dando el producto sólido. Si no se forma nada de precipitado, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se tritura con diclorometano/éter, el sólido resultante se recoge por filtración y después se seca. El producto puede opcionalmente purificarse adicionalmente por cromatografía.

La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Si se usa una base orgánica, preferentemente es una base de nitrógeno. Ejemplos de bases de nitrógeno orgánicas incluyen, pero no se limitan a, diisopropilamina, trimetilamina, trietilamina, anilina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.1]undec-7-eno, pirrolidina y piperidina.

Ejemplos de bases inorgánicas son, sin limitación, amoníaco, hidróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, bisulfatos y amidas. Los metales alcalinos incluyen, litio, sodio y potasio mientras que los alcalinotérreos incluyen calcio, magnesio y bario.

En una realización actualmente preferida de esta invención, cuando el disolvente es un disolvente prótico, tal como agua o alcohol, la base es una base inorgánica de un metal alcalino o de uno alcalinotérreo, preferentemente, un hidróxido de un metal alcalino o de uno alcalinotérreo.

Estará claro para aquellos expertos en la técnica, basándose tanto en principios generales de síntesis orgánica como en las revelaciones en el presente documento que base sería más apropiada para la reacción contemplada.

5 El disolvente en el que se lleva a cabo la reacción puede ser un disolvente prótico o aprótico, preferentemente es un disolvente prótico. Un "disolvente aprótico" es un disolvente que tiene átomo(s) de hidrógeno unidos covalentemente a átomos de oxígeno o de nitrógeno que vuelven al/a los átomo(s) de hidrógeno apreciablemente ácido(s) y así capaz/capaces de "compartirse" con un soluto a través de formación de enlaces de hidrógenos. Ejemplos de disolventes próticos incluyen, sin limitación, agua y alcoholes.

10 Un "disolvente aprótico" puede ser polar o no polar pero, en cualquier caso, no contiene hidrógenos ácidos y por lo tanto no es capaz de formación de enlaces de hidrógeno con solutos. Ejemplos, sin limitación, de disolventes apróticos no polares, son pentano, hexano, benceno, tolueno, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. Ejemplos de disolventes polares apróticos son cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

En una realización actualmente preferida de esta invención, el disolvente es un disolvente prótico, preferentemente agua o un alcohol tal como etanol.

15 La reacción se lleva a cabo a temperaturas mayores que la temperatura ambiente. La temperatura es generalmente desde aproximadamente 30 °C hasta aproximadamente 150 °C, preferentemente aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C, lo más preferentemente aproximadamente 75 °C a aproximadamente 85 °C, que es aproximadamente el punto de ebullición del etanol. Mediante "aproximadamente" se quiere decir que el intervalo de la temperatura está preferentemente dentro de 10 grados Celsius de la temperatura indicada, más preferentemente en el intervalo de 5 grados Celsius de la temperatura indicada y lo más preferentemente, dentro de 2 grados Celsius de la temperatura indicada. Así, por ejemplo, mediante "aproximadamente 75 °C" se quiere decir 75 °C $\pm$ 10 °C, preferentemente 75 °C $\pm$ 5 °C y lo más preferentemente, 75 °C $\pm$ 2 °C.

B. Procedimientos sintéticos usados en los ejemplos que siguen:

Procedimiento A: Formilación de pirroles

25 POCl₃ (1,1 equiv.) se añade gota a gota a dimetilformamida (3 equiv.) a -10 °C seguido por adición del pirrol apropiado disuelto en dimetilformamida. Después de agitar durante dos horas, la mezcla de reacción se diluye con H₂O y se basifica a pH 11 con KOH 10 N. El precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava con H₂O y se seca en un horno a vacío dando el aldehído deseado.

Procedimiento B: Saponificación de ésteres de ácido pirrolcarboxílico

30 Una mezcla de un éster de ácido pirrolcarboxílico y KOH (2-4 equiv.) En EtOH se somete a reflujo hasta que la finalización de la reacción se indica por cromatografía en capa fina (tlc). La mezcla de reacción enfriada se acidificó a pH 3 con HCl 1 N. El precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava con H₂O y se seca en un horno a vacío dando el ácido pirrolcarboxílico deseado.

Procedimiento C: Amidación

35 A una solución agitada de un ácido pirrolcarboxílico disuelto en dimetilformamida (0,3 M) se añade 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,2 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (1,2 equiv.) y trietilamina (2 equiv.). Se añade la amina apropiada (1 equiv.) y la reacción se agita hasta que se indica finalización por TLC. Se añade después acetato de etilo a la mezcla de reacción y la solución se lava con NaHCO₃ saturado y salmuera (con sal extra), se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra proporcionando la amida deseada.

Procedimiento D: Condensación de aldehídos y oxindoles que contienen sustituyentes de ácido carboxílico

40 Una mezcla del oxindol (1 equivalente), 1 equivalente del aldehído y 1-3 equivalentes de piperidina (o pirrolidina) en etanol (0,4 M) se agita a 90-100 °C hasta que la finalización de la reacción se indica por TLC. La mezcla está después concentrada y el residuo se acidifica con HCl 2 N. El precipitado que se forma se lavó con H₂O y EtOH y después se secó en un horno a vacío dando el producto.

C. Síntesis de 2-indolinonas sustituidas con pirrol**Ejemplo 1 (a partir de la Tabla 1)****Ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico**

El metal sodio (1,5 g) se situó en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 3 litros equipado con un termómetro, condensador de reflujo y agitación mecánica y situado en un baño de aceite. Se añadió etanol absoluto (1 l) con agitación. Cuando el sodio se hubo disuelto, se añadieron 350 g de pentan-2,4-diona todo de una vez y después se añadieron 310 g de acrilato de etilo durante 30 minutos. La mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añadió ácido acético glacial (3 ml) y el disolvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se destiló en una película húmeda aún a 0-1 mm. El destilado se redestiló usando una columna Vigreux con camisa a vacío de 25,4 centímetros (10 pulgadas) dando 518 g de 5-acetil-4-oxohexanoato de etilo, punto de ebullición 84-92 °C a 0,2-0,7 mm.

A un matraz de tres cuellos de 5 litros equipado con un termómetro y un agitador mecánico y calentado en un baño de vapor se añadieron 350 g de 5-acetil-4-oxohexanoato de etilo, 329 g de clorhidrato de aminomalonato, 133 g de acetato de sodio y 1,2 l de ácido acético. La mezcla se calentó a 99 °C durante 37 minutos. Mediante 62 °C, la evolución de dióxido de carbono fue ya rápida. Después de un total de 35 minutos a gas a 99 °C, la evolución de CO₂ se ha ralentizado grandemente. Después de otra hora, la mezcla se enfrió, el cloruro sódico se retiró por filtración a vacío y el disolvente se evaporó. El residuo se mezcló con 1 l de agua fría. El precipitado se recogió por filtración a vacío, se lavó con 400 ml de agua y se disolvió en 1 l de etanol caliente al 95 %. La solución se trató con 20 g de Darco G-60, se filtró en caliente y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido cristalino se recogió por filtración a vacío, se lavó dos veces en el filtró con 200 ml de etanol al 50 % y se secó a vacío a 70 °C dando 285 g (rendimiento del 64 %) de 2-etoxicarbonil-4-(2-etoxicarboniletil)-3,5-dimetilpirrol. El filtrado se refrigeró durante toda una noche dando otros 53,1 g (rendimiento del 11,9 %) de producto durante un rendimiento total de 75,9 %).

Se agitaron mecánicamente 2,4-dimetil-5-etoxicarbonil-3-(2-etoxicarboniletil)-pirrol (1,07 kg) y 3,2 l de hidróxido de sodio 5 N mecánicamente en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 12 l equipado con un condensador de reflujo y un embudo de adición y se añadieron en un baño de aceite. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas tiempo después del que la temperatura interna fue 96 °C, todos los sólidos se disolvieron y la cromatografía en capa fina mostró que la hidrólisis estaba completa. El baño de calentamiento se retiró y la mezcla se enfrió a 50 °C en un baño de agua. Se añadió lentamente ácido clorhídrico 12 N (~1,3 l). Después de que se añadió aproximadamente el 50 % del ácido comenzó la evolución del gas y la temperatura alcanzó 60 °C. Según se añadió más ácido, la evolución de gas se incrementó y se formó un precipitado amarillo. El pH final se ajustó a 3,5 con ácido clorhídrico. La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 8 °C. Los sólidos se recogieron por filtración a vacío, se lavaron dos veces con 0,5 l de agua destilada y se secaron durante 48 horas en un horno a vacío a 55-60 °C dando 677 g (rendimiento del 101 %) de 3-(2-carboxietil)-2,4- dimetilpirrol.

RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 11,9 (s, 1H, COOH), 9,9 (s, 1H, NH), 6,2 (s, 1H, aromático), 2,5 (t, 2H, CH₂), 2,2 (t, 2H, CH₂), 2,0 (s, 3H, CH₃), 1,9 (s, 3H, CH₃); punto de fusión: 134-136 °C.

Dimetilformamida (28,5 g) en 250 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 l equipado con agitación magnética, un termómetro y un embudo de goteo se enfrió en un baño de sal enfriado a -1 °C. Se situó oxicloruro de fósforo (59,3 g) en el embudo de goteo y se añadió lentamente a la mezcla. El embudo se purgó con 25 ml de diclorometano para que esté seguro todo el oxicloruro de fósforo. La temperatura máxima alcanzada por la mezcla fue 5 °C. La mezcla se agitó durante 1 minuto tiempo en el que la temperatura era -3 °C. Se añadió 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetilpirrol (32,6 g) en partes durante 15 minutos. La temperatura máxima alcanzada por la mezcla fue 7 °C. La mezcla negro-rojiza se agitó durante 30 minutos más y después se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 15 °C y se añadieron 300 ml de agua conduciendo a una reacción vigorosa durante la que la temperatura se incrementó. La mezcla se agitó y se enfrió a 22 °C y las capas se separaron y se guardaron. La fase orgánica se extrajo con 100 ml de agua y las capas acuosas se combinaron y lavaron con 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se desecharon. La capa acuosa se ajustó a pH 11 con ~180 ml de hidróxido de sodio 10 N. La temperatura aumentó a 40 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos tiempo en el que la temperatura fue 27 °C. La mezcla se adició a pH 2 con ~120 ml de ácido clorhídrico 10 N que incrementaron la temperatura a 30 °C. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla se agitó extrayendo el producto. Durante la agitación apareció una cantidad considerable de sólido negro en la parte superior de la fase acuosa. La fase de acetato de etilo se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. El sólido aún presente se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua abundante y se secó al vacío a 40 °C dando 12 g (rendimiento del 31 %) de 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol como un sólido negro-marrónáceo. La cromatografía en capa fina (diclorometano:ácido acético, 95:5, gel de sílice) mostró una mancha a R_f 0,7 y una mancha coloreada en el origen. Las fases de capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta un sólido negro-marrónáceo que se secó a vacío a 40 °C dando 21 g (rendimiento del 55 %, rendimiento total del 86 %) de 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol, idéntico en apariencia al sólido previo por cromatografía en capa fina.

Alternativamente, se enfrió dimetilformamida (124 ml) en 750 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 5 l equipado con agitación mecánica, un termómetro y un embudo de goteo en un baño de mezcla de

hielo y sal a -9 °C. Se añadió rápidamente oxícloruro de fósforo (114 ml) por medio del embudo de goteo que se purgó en la mezcla de reacción con 50 ml de diclorometano. La temperatura máxima alcanzada por la mezcla fue -4 °C. Se añadió 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetilpirrol sólido (133,6 g) en partes durante 20 minutos. La temperatura máxima alcanzada por la mezcla fue 3 °C. La mezcla rojizo oscura se calentó a reflujo durante 1 minuto y después se enfrió a -1 °C. La mezcla se enfrió a 1 °C y se añadieron 800 ml de agua helada rápidamente. La temperatura máxima alcanzada fue 15 °C. La fase orgánica se separó y se desechó. La fase acuosa se ajustó lentamente a pH 12-13 con ~800 ml de hidróxido de potasio 10 N, añadiendo hielo controlando la temperatura. La temperatura se incrementó a 37 °C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente momento en el que la cromatografía en capa fina mostró sólo una traza de material de color claro en el origen con el producto a Rf 0,3. La mezcla se enfrió a 0 °C. La mezcla se acidificó a pH 3 con ~600 ml de hielo de ácido clorhídrico 10 N añadiéndose controlando la temperatura. La temperatura máxima alcanzada fue 10 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora en el frío. El sólido se recogió por filtración a vacío, se lavó 4 veces con 100 ml de agua y se secó a vacío a 50-60 °C dando 140,6 g (rendimiento del 90 %) de 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol como un sólido marrón.

RMN de ¹H (d₆-DMSO): δ 12,0 (s, 1H, COOH), 11,3 (s, 1H, NH), 9,4 (s, 1H, CHO), 2,6 (t, 2H, CH₂), 2,3 (t, 2H, CH₂), 2,2 (s, 3H, CH₃), 2,1 (s, 3H, CH₃). Punto de fusión: 145-147 °C.

Se disolvieron 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (18,2 g) y 11,7 g de 2-oxindol en 100 ml de etanol calentando en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo en un baño de aceite. Se añadió pirrolidina (7,0 g) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas tiempo al que se presentó una gran cantidad de sólido negro-marrón. La cromatografía en capa fina (acetato de etilo:etanol:ácido acético 96:2:2, gel de sílice) mostró la ausencia de material de partida oxindol. Se añadieron ocho mililitros de ácido acético y la mezcla se sometió a reflujo durante 15 minutos. La mezcla espesa se diluyó con 50 ml de etanol y se enfrió a 10 °C. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con 50 ml de etanol. El sólido se agitó en 125 ml de etanol a reflujo durante 10 minutos, se enfrió a 10 °C, se recogió por filtración a vacío y se lavó con 50 ml de etanol. El producto se secó durante toda una noche a 45 °C en agitación dando 25,5 g (rendimiento del 88 %) de 3-(2,4-dimetil-3-(2-carboxietil)pirrol-5-metilidenil)-2-indolinona como un sólido naranja.

Alternativamente, una mezcla de ácido 3-(5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-propiónico (10 g, 51 mmol), 2-oxindol (6,5 g, 49 mmol) e hidróxido de sodio (40 g, 58 mmol) disuelta en 50 ml de agua se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se acidificó con pH 3 con ácido clorhídrico 12 N. El sólido que precipitó se recogió por filtración a vacío, se lavó con 10 ml de agua y se secó al vacío durante toda una noche. La suspensión de sólido en bruto se lavó con etanol caliente dos veces. El sólido se recogió después por filtración al vacío, se lavó con 10 ml de etanol y se secó al vacío dando 13,8 g (91 %) de ácido 3-[2,4-dimetil-3-(2-oxo-1-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico.

RMN de ¹H (360 MHz, DMSO-d₆): δ 13,38 (s.a., 1H, NH-1'), 12,05 (s.a., 1H, COOH), 10,70 (s.a., 1H, NH-1), 7,69 (d, J = 7,39 Hz, 1H, H-4), 7,53 (s, 1H, H-vinilo), 7,06 (t, J = 7,39 Hz, 1H, H-6), 6,95 (t, J = 7,39 Hz, 1H, H-5), 6,85 (d, J = 7,39 Hz, 1H, H-7), 2,63 (t, J = 7,45 Hz, 2H, CH₂CH₂COOH), 2,34 (t, J = 7,45 Hz, 2H, CH₂CH₂COOH), 2,28 (s, 3H, CH₃), 2,24 (s, 3H, CH₃); EM m/z (intensidad relativa, %) 311 ([M+1]⁺, 100).

Ejemplo 2 (a partir de la Tabla 1)

Ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, sal sódica

Una suspensión de 8 g de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico en 60 ml de agua se añadió a 0,98 g de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. La mezcla se agitó a TA durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se congeló y se liofilizó dando 8 g del compuesto del título.

Alternativamente, una suspensión de 117 g de 318-005 en 470 ml de agua se añadió a 16,47 g de hidróxido de sodio en 74 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se añadió a 210 ml de etanol y el precipitado resultante que se formó se recogió por filtración por succión. Después de secar, se añadió un total de 106 g del compuesto del título.

RMN de ¹H (360 MHz, DMSO-d₆): δ 13,34 (s.a., 1H, NH-1'), 10,82 (s.a., 1H, NH-1), 7,65 (d, J = 7,52 Hz, 1H, H-4), 7,5 (s, 1H, H-vinilo), 7,04 (t, J = 7,52 Hz, 1H, H-6), 6,93 (t, J = 7,52 Hz, 1H, H-5), 6,85 (d, J = 7,52 Hz, 1H, H-7), 2,55 (t, J = 6,95 Hz, 2H, CH₂CH₂COOH), 2,28 (s, 3H, CH₃), 2,24 (s, 3H, CH₃) y 1,99 (t, J = 6,95 Hz, 2H, CH₂CH₂COOH).

Ejemplos de evaluación biológica

Los ejemplos dados a más adelante no son limitantes y son meramente representativos de diversos aspectos y características de la presente invención. Los ejemplos muestran formulaciones parenterales y orales, procedimientos de elaborar tales formulaciones y usos de las formulaciones. El ácido libre ionizable, ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, se usa como un ejemplo representativo para el género de ácidos libres ionizables y bases libres ionizables.

Ejemplo 1: Eficacia *in vivo* del ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-**propiónico**

Se evaluó la capacidad de ácido 3-(2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico inhibiendo el crecimiento subcutáneo de múltiples tipos de tumores en ratones atímicos.

5 Procedimientos experimentales**Líneas celulares tumorales**

Las líneas celulares C6, SKOV3 y A431 se adquirieron de la American Type Culture Collection (Rockville, MD). Las células SF763 y SF767 se obtuvieron del Dr. Michael Berens (Barrow Neurological Institute). SF763T, SF767T y SKOV3TP5 son sublíneas derivadas de tumores de células SF763, SF767, y SKOV3, respectivamente.

- 10 SF763T, SF767T y SKOV3TP5 se derivan implantando las células parentales SC en los ratones BALB/c nu/nu. Los tumores que mostraron características de crecimiento deseables se sometieron a resección y se trituraron finamente en una placa de Petri estéril.

- 15 Para las líneas celulares SF763T y SF767T, se añadieron dos a cinco ml de medio apropiado a la suspensión y los trozos de tumor se separaron mecánicamente aparte. La suspensión resultante se situó dentro de matraces de cultivo de tejidos y se incubó con el medio de cultivo apropiado suplementado con 100 unidades/ml de penicilina G sodio y 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina (Gibco, Grand Island, Nueva York). El medio se cambió cada dos a tres días. Después de tres a cinco pasos, los suplementos de antibióticos se retiraron y las células se mantuvieron en medio libre de antibióticos.

- 20 Para las células SKOV3TP5, los fragmentos de tumores sometidos a resección se inyectaron subcutáneamente en ratones para realizar pasos *in vivo*. Este procedimiento se repitió cinco veces antes de que las células se devolvieran a cultivo como se describe anteriormente.

Cultivo celular

- 25 Todos los reactivos y los medios para cultivo celular se obtuvieron a partir de Life Technologies, Inc. (Gaithersburg, MD). Las células C6 se cultivaron en F-10 de Ham suplementado con FBS al 5 % y L-glutamina 2 mM. Las células A375, A431 y Eph4-VEGF1 se cultivaron en DMEM suplementado con FBS al 10 % y L-glutamina 2 mM. Las células SKOV3TP5 se cultivaron medio de McCoy 5A suplementado con FBS al 10 % y L-glutamina 2 mM, se cultivaron células Calu-6, SF763T y SF767T en MEM suplementado con FBS al 10 %, L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM y aminoácidos no esenciales MEM 0,1 mM. Todos los cultivos celulares se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5-10 %.

30 Modelos de xenoinjerto subcutáneo en ratones atímicos

- Se realizaron experimentos de acuerdo con las directrices del Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) como se enumeran en el protocolo SAF029. Líneas celulares tumorales (0,6 - 10 x 10⁶ células/animal; n = 8-20 animales/grupo) se implantaron SC en la región del flanco posterior de ratones hembra BALB/c nu/nu de 8-12 semanas de edad. Con la excepción de experimentos donde se evaluó la eficacia de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico sobre tumores establecidos, el tratamiento bien con ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico o bien con vehículo comenzó un día tras la implantación.

- 40 Para la dosificación parenteral, los animales recibieron una inyección de bolo de 50 ml IP bien de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico en DMSO o de DMSO solo durante el número indicado de días. En la mayoría de los experimentos, el compuesto se administró diariamente. En el régimen de estudios de dosificación, el compuesto se administró de acuerdo con los programas esbozados en la Tabla 2.

Para administración oral, el ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico se administró por intubación intragástrica oral (PO) a 200 mg/kg en un vehículo que contenía Labrasol®.

- 45 El crecimiento tumoral se midió usando calibradores venier. Los volúmenes tumorales se calcularon como el producto de longitud x anchura x altura. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando la prueba t de Student.

Resultados

- 50 Se observó inhibición significativa del crecimiento tumoral SC de células Calu-6 (carcinoma de pulmón humano) en ratones BALB/c nu/nu tras administración IP de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico a 75 y 100 mg/kg/día. A la conclusión del experimento (Día 25), la inhibición de crecimiento tumoral fue del 79 al 86 % comparada con animales control tratados con vehículo y la mortalidad fue del 12,5 % a ambas dosis.

En experimentos subsiguientes, se administró ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico IP a ratones que habían recibido implantes de xenotransplantes tumorales representando varios orígenes tisulares diferentes. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 2.

5

Tabla 2

Efecto de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico administrado TP sobre crecimiento SC de un panel de xenotransplantes tumorales en ratones BALB/c nu/nu						
Número de instalación de prueba	Línea celular	Tipo tumoral	Compuesto Dosis (mg/kg/d)	Inhibición en % @ (día)	Valor de P	Mortalidad en %
E01591	A375	melanoma humano	75*	56(29)	0,4386	0
E01592	C6	glioma de rata	100	65 (18)	0,0004	12,5
E01606	SF763T	glioma humano	75	48 (21)	0,0037	12,5
E01607	SF767T	glioma humano	75	46 (21)	0,0041	12,5
E01668	SKOV3TP5	ovárico humano	75	9 (25)	ns	25
E01656	A431	epidérmico humano	100	84 (24)	<0,0001	12,5
E01661	EpH4-VEGF1	epitelial murino	75	34 (18)	0,0339	0

Tabla 2. Administración diaria (salvo donde se indicó por *, administrado 3 veces/semana) a las dosis indicadas (mg/kg/día) en DMSO comenzada un día tras la implantación. El porcentaje de inhibición comparado con el grupo de control tratado con vehículo se calculó en los días indicados tras la implantación. Los valores de P se calcularon comparando tamaño del tumor promedio del grupo tratado con el tamaño del tumor promedio del grupo control de vehículo usando la prueba t de Student de tal forma que = es no significativo ($P > 0,05$).

10 Includiendo los datos de Calu-6 representados en la Tabla el ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico inhibió significativamente el crecimiento SC de 6 a 7 líneas celulares tumorales puestas a prueba, representando tumores de origen cutáneo, cerebral y pulmonar. Estos resultados sugieren que el ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico inhibe el crecimiento *in vivo* de múltiples tipos tumorales cuando se administra sistémicamente en un régimen diario.

15 Los estudios descritos anteriormente demostraron que el ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico fue eficaz en inhibir el crecimiento de varios tipos tumorales *in vivo* si la administración del fármaco comenzó un día después de la implantación. En el escenario clínico, esto podría simular terapia sobre re-crecimiento de tumores tras encogimiento tumoral por resección quirúrgica o quimioterapia, o tras metástasis o cáncer.

20 Para evaluar la eficacia de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico como terapia de primera línea, es decir, su efecto sobre tumores que están ya establecidos, se implantaron tumores y se dejaron crecer a un tamaño medible (aproximadamente 100 mm³) antes del inicio de la administración del fármaco.

25 Las células C6 se implantaron SC en ratones atímicos en el día cero. Cuando los tumores medibles se habían desarrollado en una mayoría de los animales (Día 7), éstos se dividieron en 3 grupos: El Grupo 1 recibió administración IP diaria de compuesto (75 mg/kg/día) desde el Día 7 al Día 16, el Grupo 2 recibió administración IP diaria de compuesto (75 mg/kg/día) desde el Día 7 al Día 22 y el Grupo 3 recibió administración de DMSO desde el Día 7 hasta el Día 16. En el Día 16, todos los animales del Grupo 3 se sacrificaron humanamente debido a la carga tumoral (diámetro de tumor promedio de aproximadamente 1300 mm³) y el crecimiento de tumores en Grupos 1 y 2 se sometió a seguimiento hasta que la carga tumoral promedio de cada grupo alcanzó 1300 mm³.

30 Los resultados demuestran que el ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico fue eficaz incluso cuando la aparición de la administración se retrasó hasta que estuvieron presentes los tumores medibles. Además, hubo una ventana de

eficacia finita (Días 7 a 21, Grupo 1) que no se prolongó significativamente por la administración continuada más allá del Día 16 (Grupo 2).

Para ayudar al desarrollo de un plan de dosificación clínica, los estudios de régimen de dosificación se han llevado a cabo determinando si el crecimiento tumoral se pudo inhibir administrando dosis menos frecuentemente que diariamente. Los resultados se resumieron en la Tabla 3. Para comparación, se incluyen los resultados obtenidos con la dosis diaria.

5

Tabla 3

Estudios de régimen de dosificación <i>in vivo</i> administrados con ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico				
Número de Instalación de Prueba	Dosis (mg/kg)	Régimen de Dosificación	Inhibición en % (al día).	Valor de P
E01592	50	Diariamente	27 (18)	ns
E01592	75	Diariamente	53 (18)	0,002
E01592	100	Diariamente	65 (18)	0,004
E01590	25	Diariamente X 5	1(18)	ns
E01590	50	Diariamente X 5	68 (18)	0,0000
E01590	75	Diariamente X 5	54 (18)	0,0004
E01590	50	Dos veces semanalmente	36 (19)	0,0175
E01590	75	Dos veces semanalmente	26 (19)	ns
E01590	100	Dos veces semanalmente	38 (19)	0,0188
E01590	50	Tres veces semanalmente	25 (18)	ns
E01590	75	Tres veces semanalmente	29 (18)	ns
E01590	100	Tres veces semanalmente	40 (18)	0,0042
E01605	100	Diariamente X 5 seguida por Una vez semanalmente	42(15)	0,0327
E01605	150	Diariamente X 5 seguida por Una vez semanalmente	51 (15)	0,0128

Tabla 3. Células C6 se implantaron SC en ratones BALB/c nu/nu. Comenzando un día tras la implantación, los animales recibieron las dosis indicadas de compuesto, administradas IP de acuerdo con los programas indicados. Los animales control se administraron con vehículo (DMSO) de acuerdo con los mismos programas. Los volúmenes tumorales se midieron y el porcentaje de inhibición se calculó según se describe en la leyenda de la Figura 1. n = 8-16 animales/grupo. ns = no significativos (P > 0,05).

- Estos datos sugieren que ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico se puede administrar usando un régimen de dosificación que es menos frecuente que la administración diaria. Por ejemplo, las dosis de 50 a 75 mg/kg administradas Diariamente X 5 produjeron eficacia similar a aquella vista cuando 100 mg/kg se administraron Diariamente X 7. Además, una dosis de 100 mg/kg se administró dos veces semanalmente o tres veces semanalmente, proporcionó inhibición de crecimiento tumoral estadísticamente significativa de aproximadamente el 40 %. Así, la administración diaria de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico no es necesaria para lograr eficacia significativa en modelos preclínicos.
- La eficacia de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico por la vía oral de administración se examinó en el modelo de xenotransplante SC C6 (glioma de rata) en ratones atímicos. Comenzando un día tras la implantación, el compuesto (200 mg/kg/día en solución en un vehículo que contenía Labrasol®) se administró a ratones PO. El crecimiento tumoral se midió usando calibradores venier y los volúmenes tumorales se calcularon como el producto de longitud x anchura x altura.
- En este modelo de xenotransplante SC, tuvo lugar inhibición significativa de crecimiento tumoral tras tratamiento de ratones con ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico a 200 mg/kg/día. En el Día 18 tras la implantación, el crecimiento tumoral se inhibió en el 82 % comparado con animales tratados con vehículo, con sólo 10 % de la mortalidad. Estos datos demuestran que ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico inhibió eficazmente crecimiento tumoral cuando se administró PO.

Ejemplo 2: Estudios de preformulación

Los estudios de preformulación evalúan las propiedades fisico-químicas del compuesto y permiten el desarrollo de la formulación del compuesto.

Perfil de solubilidad

- Se determinó solubilidad a temperatura ambiente sacudiendo una cantidad en exceso de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenonetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico en disolvente durante más de 24 horas. La solución se filtró, se hicieron diluciones apropiadas y la concentración del compuesto en el sobrenadante se analizó por un procedimiento de HPLC en fase reversa. Los resultados se tabulan en la Tabla 4.

Tabla 4

Solubilidad del ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenonetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico.	
Disolvente	Solubilidad (mg/ml)
Agua*	0,03
HCl 0,1 N	<0,0001
NaOH 0-1 N*	20,8
tampón de pH 6**	0,002
tampón de pH 7**	0,009
tampón de pH 8**	0,085
tampón de pH 9**	1,60
PEG-300*	6,8
PEG 300 al 15 % en tampón de pH 8,2**	1,4
PEG 300 al 30 % en tampón de pH 8,2**	32
PEG 300 al 15 %, alcohol bencílico al 1 % en tampón de pH 8,2**	1,8
PEG 300 al 30 %, alcohol bencílico al 1 % en tampón de pH 8,2**	3,7
Propilenoglicol al 10 % en tampón de pH 8,2**	0,4
2 % de Polisorbato-80 acuoso	0,13
Etanol	1,2
Metanol	0,6
Polisorbato-80 al 2 %	0-13
*Solubilidad promedio de 3 lotes. **Promedio de 2 lotes.	
Tampón de pH 6-8,2 es tampón fosfato 0,1 M; tampón de pH 9 es tampón borato 0,1 M	

Perfil de solubilidad de pH

- 5 La solubilidad de dos lotes de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenonetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico se determinó a pH 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 y 8,0 de tampón fosfato y a pH 9 de tampón borato. Los resultados se indican en la Tabla 5 y muestran que la solubilidad se incrementa con el pH. La fuerza iónica de la solución y el efecto iónico común puede afectar a la solubilidad.

Tabla 5

Solubilidad del ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico como una función del pH		
pH de Tampón	pH promedio en el Equilibrio	Solubilidad Promedio (mg/ml)
6,0	6,06	0,0024
6,5	6,52	0,004
7,0	6,96	0,009
7,4	7,39	0,019
8,0	8,06	0,085
8,2	n/t	0,13
9,0	8,79	1,6
Tampón de pH 6-8,2 fue tampón fosfato 0,1 M; el tampón de pH 9 fue tampón borato 0,1 M. "pH en el equilibrio" se midió después de 24 horas de equilibración, justo antes del análisis. n/t = no probado.		

Constante de ionización, pKa, y coeficiente de partición, Log P

- 5 El ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico es un ácido débil ionizable hidrófobo. El pKa es 5,02. Log P y Log D (a pH 7,4) son 3,85 y 1,5, respectivamente. Los valores de pKa, Log P y Log D se determinaron por valoración potenciométrica en los Robertson Microlit Laboratories, Nueva Jersey. pKa se calculó usando el procedimiento de Seiler.

Tabla 6

Solubilidad de formación de sal de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico <i>in situ</i>		
Sal	Solubilidad en mg/ml	pH
De sodio	23,9	8,56
Amonio	3,85	9,2
Etilenodiamina	7,1	9,3
Colina	6,5	8,2
Meglumina	7,9	9,3
Tampón de pH 8 (ácido libre)	0,085	8,06
Tampón de pH 8,8 (ácido libre)	1,6	8,8
Sal de sodio	17-25	8,6-8,9

10

Los estudios de preformulación indicaron que la solubilidad acuosa del compuesto podría potenciarse alrededor de 1000 veces por formación de sal *in situ* (por ejemplo, la sal sódica tiene una solubilidad de aproximadamente 25 mg/ml en comparación con la del ácido libre que es aproximadamente 30 mg/ml). Esta estrategia se usó en el desarrollo de la formulación.

15 **Ejemplo 3: Formulaciones parenterales de los compuestos de indolinona sustituidos ionizables**

Para usarse como una formulación parenteral y especialmente como una formulación intravenosa, es deseable una solubilidad acuosa alta del fármaco candidato. La solubilidad del ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico se potenció varias veces por formación

de sales. La sal sódica del ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico tiene una solubilidad de 20 mg/ml comparada con la de menos de 0,1 mg/ml del ácido libre. La solubilidad del ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico bien se potenció usando la sal sódica de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno-metil)-1H-pirrol-3-il]-propionico o bien se potenció por formación de sal *in situ* usando equivalentes de ácido de hidróxido de sodio durante la elaboración de la formulación.

Después de la formación de la sal, la formulación se tamponó con distintas soluciones, incluyendo soluciones de glutamato, glicina, tris-fosfato e hidróxido de sodio, a pH que varía desde 8-9 a diferentes fuerzas tamponadoras (0,01, 0,05 y 0,1 M). Algunos codisolventes miscibles en agua como PEG-300 en cantidades que varían (0 % a 40 %) se usaron potenciando la solubilidad y estabilizando las formulaciones. La adición de otros solubilizadores, tales como Polisorbato 80, se probó también.

La composición de formulaciones a modo de ejemplo se da en la Tabla 7, más adelante. La formulación si no contiene ningún Cremophor® o Polisorbato-80 debe diluirse 1:1 (una parte de formulación frente a 1 parte de fluido IV) con fluidos intravenosos tales como agua estéril para inyección, conteniendo cloruro de sodio al 0,45 %, antes de la administración. La dilución es mucho más alta (1:1 a 1: 50) dependiendo de la concentración de Aceite de Ricino Polietoxilado 35 (Cremophor® EL) y Polisorbato-80. Estas formulaciones parenterales también pueden administrarse oralmente.

Tabla 7

Composición de formulación parenteral		
Componente	**Porcentaje de concentración (p/v)	
	Fórmula 1	Fórmula 2
*ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico	0,05-1,5	0,05-5,0
Polietilenoglicol 300, NF	El más preferido 30,0 % Más preferentemente 1,0-70,0 % Preferentemente 10-50 %	El más preferido 45,0 % Más preferentemente 1,0-70,0 % Preferentemente 25-65 %
Alcohol Bencílico, USP/NF	El más preferido 1,0 % Más preferentemente 0-3,0 % Preferentemente 0,9-2,0 %	El más preferido 1,0 % Más preferentemente 0-3,0 % Preferentemente 0,9-2,0 %
Aceite de ricino polietoxilado 35 (Cremophor® EL) o Polisorbato 80	El más preferido 0 % Más preferentemente 0-50 % Preferentemente 0-10 %	El más preferido 31,5 % Más preferentemente 0-50 % Preferentemente 0-31,5 %
Fosfato de Sodio Dibásico, Anhidro, USP/NF	El más preferido 0,47 % Más preferentemente 0-1,0 % Preferentemente 0,3-0,5 %	El más preferido 0 % Más preferentemente 0-1,0 % Preferentemente 0,3-0,5 %
Fosfato de Sodio Monobásico, monohidrato, USP/NF	El más preferido 0,016 % Más preferentemente 0-0,25 % Preferentemente 0,01-0,02 %	El más preferido 0 % Más preferentemente 0-0,25 % Preferentemente 0,01-0,02 %
Agua para Inyección, USP	Cantidad suficiente para el 100 %	Cantidad suficiente para 1,0 ml
ajuste de pH por NaOH o por HCl	Más preferentemente 7,5-10,0 % Preferentemente 9,0-9,5 %	Más preferentemente 7,5-10,0 % Preferentemente 9,0-9,5 %
**concentración de fármaco equivalente a 12 mg/ml de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico. *Cuando el ácido libre se usa para elaborar la formulación, se añade un equivalente molar 1:1 de hidróxido de sodio para formación de sales <i>in situ</i> . Los valores en el primer nivel de paréntesis representan intervalos de concentración de acuerdo con las reivindicaciones preferidas de la invención. El segundo nivel de paréntesis son las reivindicaciones más preferidas de la invención.		

Ejemplo 4: Procedimiento de Formulación Parenteral**Tamaño de lote 100 ml**

- 5 Preparar 100 ml, tampón fosfato 0,05 M, pH 8,0-9,0, preferentemente pH 8,2 usando dihidrogenofosfato de sodio (monohidrato) y hidrogenofosfato de disodio anhidro (anhidro).
- Peso de la sal sódica de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico libre. Si se usa el ácido (3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico) libre, añadir un equivalente molar de hidróxido de sodio.
- Añadir 50-60 ml de tampón fosfato 0,05 M.
- 10 Agitar hasta que se disuelve en un agitador magnético.
- Añadir PEG-300 a esta mezcla. Si la formulación contiene Cremophor o Tensioactivo, añadirlo después de la adición de PEG-300.
- Agitar hasta que sea homogéneo.
- Añadir alcohol bencílico.
- 15 Agitar hasta que sea homogéneo.
- Cantidad suficiente con tampón fosfato, pH 8-9,0, preferentemente pH 8,2.
- Filtrar a través de filtro de nailon de 0,2 mm (unidad de filtro de Nalgene desechable).
- Preparación de Tampón Fosfato 0,05 M de pH 8,2:
- 20 Preparar solución de fosfato de sodio monobásico (monohidrato) 0,05 M dando solución 1. Preparar solución de fosfato de sodio dibásico (anhidro) 0,05 M dando solución 2.
- Mezclar solución 1: solución 2 (0,034:1) dando tampón fosfato de pH 8,2. Comprobar pH y ajustar a 8,2 bien con solución 1 o bien con solución.

Ejemplo 5 - Administration Oral-Suspensión en Aceite

- 25 La formulación descrita a continuación potencia la biodisponibilidad oral de COMPUESTO IV en perros beagle, un modelo de absorción preclínico. A dosis más altas en condiciones de ayuno, los estudios de biodisponibilidad en los perros beagle indicaron que el COMPUESTO IV podría tener una biodisponibilidad baja debido a su solubilidad pobre.
- Dos formulaciones de suspensión de aceite oral de COMPUESTO IV (50 mg/g-formulación F₃ y 250 mg/gr) se desarrollaron y evaluaron en perros para biodisponibilidad oral. Ambas formulaciones contienen 50 mg/gr de Pluronic F-68. La formulación a 50 mg/gr de COMPUESTO IV contiene 900 mgs de aceite de sésamo y la que contiene 250 mg/gm de COMPUESTO IV contiene 700 mg de aceite de sésamo.
- 30 Se desarrolló otra formulación compuesta de una carga de fármaco tan alta como 750 mg/gm de COMPUESTO IV (formulación F₄) usando granulación húmeda. La formulación contiene 200 mg de aceite de sésamo. Una emulsión de aceite en agua se preparó con 50 mg/g de PLURONIC™ F68 como agente de emulsión y se usó como líquido de granulación.

35

Tabla 8

Ejemplo de Composición (50 mg/g a 750 mg/g)		
Composición	Formulación F ₃	Formulación F ₄
COMPUESTO IV	50 mg	750 mg
Pluronic	50 mg	50 mg
Aceite de Sésamo	900 mg	200 mg

Tabla 9

Promedio de AUC (en ayunas) (mcg * min/ml)		
desviación típica		
Comprimido (granulado húmedo)	471	478
Suspensión de aceite (50 mg/g)	919	230
Suspensión en aceite de carga alta (250 mg/g)	927	308

AUC hace referencia al área bajo la curva de la curva de concentración en plasma frente al tiempo y representa biodisponibilidad oral (BA). Mayor área bajo la curva señala mayor biodisponibilidad oral. La tabla 9 indica que las suspensiones en aceite proporcionan BA más altas que un comprimido granulado húmedo convencional

Ejemplo 6: Desarrollo de las Formulaciones Preferidas

La siguiente formulación que rastrea experimentos identificó las formulaciones preferidas.

Los experimentos se diseñaron para rastrear diversas granulaciones de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico elaboradas usando diferentes proporciones de componentes y el ingrediente farmacéutico activo, con respecto a su rendimiento de disolución *in vitro*, como forma de dosificación en cápsulas. Se elaboraron un total de 16 formulaciones a escala de 10 g cada una. Éstas se enumeran en la Tabla 10. Cada formulación se puso a prueba durante un periodo de 45 minutos.

Tabla 10

Composición de Granulaciones (formulación)

Ingredientes	Cantidad de excipiente en granulaciones (g)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Compuesto IV	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Almidón pregelatinizado	0	0	0	0	5,68	5,31	5,25	5,47	0
Lactosa de Fast-flo	5,68	5,31,	5,25	5,47	0	0	0	0	6,46
Manitol	1,89	1,77	1,75	1,83	1,89	1,77	1,75	1,82	0,72
Croscarmelosa de sodio	0	0,8	0,8	0	0,4	0	0	0,4	0
Glicolato de sodio almidón	0,4	0	0	0,4	0	0,8	0,8	0	0,8
Lauril sulfato de sodio	0	0,1	0	0,1	0	0,1	0	0,1	0
Estearato de magnesio	0,025	0,025	0,2	0,2	0,025	0,025	0,2	0,2	0,025
Mezcla Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Tabla 10 (continuación)
Composición de Granulaciones (formulación)

Ingredientes	Cantidad de excipiente en granulaciones (gr)						
	10	11	12	13	14	15	16
Compuesto IV	2	2	2	2	2	2	2
Almidón Pregelatinizado	0	0	0	6,45	6,73	6,66	6,21
Lactosa de Fast-flo	6,73	6,66	6,21	0	0	0	0
Manitol	0,75	0,74	0,69	0,72	0,75	0,74	0,69
Croscarmelosa de sodio	0,4	0,4	0	0,8	0	0	0,8
Glicolato de sodio almidón	0	0	0,8	0	0,4	0,4	0
Laurilsulfato de sodio	0,1	0	0,1	0	0,1	0	0,1
Estearato de magnesio	0,025	0,2	0,2	0,025	0,025	0,2	0,2
Mezcla Total	10	10	10	10	10	10	10

- 5 Basándose en el rendimiento de disolución *in vitro* de estas granulaciones, las 4 preferidas se identificaron y éstos se enumeraron en la Tabla 11. Las cuatro formulaciones preferidas enumeradas en la Tabla 11 se evaluaron en su estabilidad. Estas formulaciones se puede encapsular en cápsulas de tamaños diferentes (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 ó 4) o se pueden comprimir a diferentes fuerzas.

Tabla 11

Candidatos de Formulación de Cápsulas Clínicas				
Excipientes	Cantidad de excipiente en granulaciones (% p/p)			
	F5 (Seco)	F6 (Seco)	F7 (Seco)	F8 (Húmedo)
Compuesto IV ⁽¹⁾	28,0	28,0	28,0	28,0
Almidón Pregelatinizado ⁽²⁾	0	60,0	0	30,0
Lactosa de Fast-flo ⁽²⁾	65,5	0	33,5	0
Monohidrato de lactosa de calidad normal ⁽²⁾	0	0	0	33,5
Manitol ⁽²⁾	0	6,0	0	0
Celulosa microcristalina ⁽²⁾	0	0	32,0	0
Polivinilpirrolidona ⁽³⁾	0	0	0	2,0
Croscarmelosa de sodio ⁽⁴⁾	4,0	4,0	4,0	4,0
Laurilsulfato de sodio ⁽⁵⁾	1,0	1,0	0	1,0
Cloruro de cetilpiridinio ⁽⁵⁾	0	0	1,0	0
Estearato de magnesio ⁽⁶⁾	1,0	0,5	1,0	1,0
Dióxido de silicio coloidal ⁽⁷⁾	0,5	0,5	0,5	0,5
Mezcla Total	100	100	100	100
Nota: (1) ingrediente activo; (2) diluyente; (3) aglutinante; (4) disgregante; (5) agente humectante; (6) lubricante; (7) potenciador de flujo				

5 Los datos sugieren que las formulaciones de acuerdo con la presente invención han incrementado la estabilidad y han incrementado la biodisponibilidad. Los datos *in vivo* sugieren que las formulaciones son efectivas para tratar los trastornos relacionados con PK tales como crecimiento tumoral.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación adecuada para administración parenteral u oral, comprendiendo dicha formulación
 - (a) una indolinona sustituida ionizable, en la que la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo;
 - (b) uno o más compuestos de polihidroxycarbilo; y
 - (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha indolinona sustituida ionizable se solubiliza combinando dicha indolinona con un equivalente molar de una solución básica o una solución ácida.
3. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha formulación es adecuada para administración parenteral.
4. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha formulación es adecuada para administración oral.
5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que cada uno de dichos uno o más compuestos de polihidroxycarbilo está seleccionado independientemente del grupo constituido por carbohidratos solubles en agua, derivados de carbohidratos solubles en agua, polipéptidos solubles en agua, polímeros solubles en agua, polímeros de oxialquileo mixtos solubles en agua, las formas poliméricas de etilenoglicol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, propilenoglicol, glicerina y combinaciones de los mismos.
6. La formulación de la reivindicación 2, en la que dicha solución básica se selecciona del grupo constituido por hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, trietilamina, etilenodiamina, N-metil-D-glucamina, colina y trietanolamina.
7. La formulación de la reivindicación 2, en la que dicha solución ácida se selecciona del grupo constituido por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido fosfórico.
8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable comprenden adicionalmente (a) uno o más tampones; (b) uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables; (c) uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables; (d) uno o más antioxidantes; (e) uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables; (f) uno o más aceites farmacéuticamente aceptables; (g) uno o más lípidos poliglicolizados; (h) uno o más agentes de granulación farmacéuticamente aceptables; o (i) cualquier combinación de los mismos.
9. La formulación de la reivindicación 8, en la que cada uno de dichos uno o más tampones se selecciona independientemente del grupo constituido por acetato, citrato, tampón de ácido fosfórico, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico, tampón de Tris-HCl, fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina y tampones de bases Tris.
10. La formulación de la reivindicación 8 ó 9, en la que cada uno de dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables se selecciona independientemente del grupo constituido por tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables y por tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables.
11. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en la que cada uno de dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables es un tensioactivo no iónico independientemente seleccionado del grupo constituido por polioxietileno-polipropileno-glicoles, derivados de aceite de ricino polioxietilénico, oxiestearato de polioxietileno-glicerol.
12. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en la que cada uno de dichos uno o más conservantes farmacéuticamente aceptables se selecciona independientemente del grupo constituido por alcohol bencílico, metilparabeno, etilparabeno y fenol.
13. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en la que cada uno de dichos uno o más antioxidantes está seleccionado independientemente del grupo constituido por meta-bisulfito de sodio, EDTA, ácido ascórbico y alcohol bencílico.
14. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en la que cada uno de dichos uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables se selecciona independientemente del grupo constituido por etanol, alcohol bencílico, propilenoglicol, 2-(2-etoxietoxi)etanol y glicerol.
15. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 8-14, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente uno o más alcoholes farmacéuticamente aceptables y en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende adicionalmente una cantidad de solución acuosa farmacéuticamente aceptable efectiva para evitar hemólisis en la administración parenteral a un paciente que la necesita.

16. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 8-15, en la que cada uno de dichos uno o más aceites farmacéuticamente aceptables se selecciona independientemente del grupo constituido por aceites minerales, aceites vegetales, aceites de coco fraccionados, aceite de sésamo, monolaurato de propilenoglicol y triglicéridos mixtos con ácido caprílico y ácido cáprico.
- 5 17. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 8-16, en la que cada uno de dichos uno o más lípidos poliglicolizados se selecciona independientemente del grupo constituido por monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, monoésteres de polietilenoglicol y diésteres de polietilenoglicol.
18. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 8-17, en la que cada uno de dichos agentes de granulación farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo constituido por dióxido de silicio, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona, agua, alcohol y poliplasdon o una combinación de cualquiera de los precedentes.
- 10 19. La formulación de la reivindicación 4, en la que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable comprende dos o más de los miembros del grupo constituido por uno o más compuestos de polihidroxicarbilo, uno o más lípidos poliglicolizados, uno o más tensioactivos y uno o más agentes de granulación.
- 15 20. La formulación de la reivindicación 19, en la que dicho vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más compuestos de polihidroxicarbilo, uno o más lípidos poliglicolizados y uno o más tensioactivos.
21. La formulación de la reivindicación 4, en la que dicha formulación es sólida y en la que dichos vehículos farmacéuticamente aceptables comprenden uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables, uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables, uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables, uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables y uno o más potenciadores de flujo farmacéuticamente aceptables.
- 20 22. La formulación de la reivindicación 21, en la que
- (a) cada uno de dichos uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables se selecciona a partir del grupo constituido por almidón pregelatinizado, monohidrato de lactosa, lactosa, monohidrato de calidad normal, manitol, fosfato de calcio y celulosa microcristalina;
- 25 (b) cada uno de dichos uno o más aglutinantes farmacéuticamente aceptables se selecciona a partir del grupo constituido por polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y almidón;
- (c) cada uno de dichos uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo constituido por croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, gspovidona y almidón;
- 30 (d) cada uno de dichos uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo constituido por laurilsulfato de sodio, polisorbato y cloruro de cetilpiridinio;
- (e) cada uno de dichos uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo constituido por estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo y ácido esteárico, o
- (f) cada uno de dichos uno o más potenciadores de flujo farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo constituido por dióxido de silicio coloidal y talco.
- 35 23. La formulación de la reivindicación 4, en la que dicha formulación es una solución y en la que
- (a) dicho vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más compuestos de polihidroxicarbilo, uno o más tensioactivos y uno o más tampones;
- (b) el compuesto de polihidroxicarbilo se selecciona a partir del grupo constituido por carbohidratos solubles en agua, derivados de carbohidratos solubles en agua, polipéptidos solubles en agua, polímeros solubles en agua, polímeros de oxialquileno mixtos solubles en agua, las formas poliméricas de etilenoglicol y combinaciones de los mismos.
- 40 (c) el tensioactivo se selecciona a partir del grupo constituido por tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables y tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables; o
- (d) el tampón se selecciona a partir del grupo constituido por acetato, citrato, tampón de ácido fosfórico, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico, tampón de Tris-HCl, fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina y tampones de bases Tris.
- 45 24. La formulación de la reivindicación 4, en la que dicha formulación es una suspensión acuosa y en la que
- (a) el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un agente de suspensión y un tensioactivo;
- 50 (b) el agente de suspensión se selecciona a partir del grupo constituido por carboximetilcelulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa, povidona y almidón; o

(c) el tensioactivo se selecciona a partir del grupo constituido por tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables y por tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables.

25. La formulación de la reivindicación 3, en la que

5 (a) el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables y uno o más aceites farmacéuticamente aceptables;

(b) el tensioactivo farmacéuticamente aceptable comprende un copolímero de óxido de etileno y dicho aceite farmacéuticamente aceptable comprende aceite de sésamo;

10 (c) la indolinona sustituida ionizable está presente en una concentración seleccionada del intervalo de aproximadamente 50 mg/g a aproximadamente 750 mg/g;

(d) la indolinona sustituida ionizable está presente en una concentración seleccionada del intervalo de aproximadamente 50 mg/g a aproximadamente 500 mg/g; o

(e) la indolinona sustituida ionizable está presente en una concentración seleccionada del intervalo de aproximadamente 50 mg/g a aproximadamente 200 mg/g.

15 26. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-25 formulada dentro de una cápsula de gelatina dura o de una cápsula de gelatina blanda.

27. Uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para la elaboración de un medicamento.

20 28. El uso de la reivindicación 27, en el que el medicamento es útil para evitar o tratar un trastorno relacionado con la proteína cinasa, en donde el trastorno relacionado con la proteína cinasa es un trastorno seleccionado del grupo constituido por: (a) un cáncer que se selecciona del grupo constituido por carcinoma de células escamosas, un sarcoma, sarcoma de Kaposi, astrocitoma, glioblastoma, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y glioma; (b) diabetes; (c) un trastorno de hiperproliferación; (d) enfermedad de von Hippel-Lindau; (e) reestenosis; (f) fibrosis; (g) psoriasis; (h) osteoartritis; (i) artritis reumatoide; (j) un trastorno inflamatorio; (k) angiogénesis; (l) un trastorno inmunológico seleccionado a partir del grupo constituido por enfermedad autoinmune y SIDA; y (m) un trastorno cardiovascular.

25 29. El uso de la reivindicación 27 ó 28, en el que la indolinona sustituida ionizable está presente en el medicamento a

30 (a) una concentración en el intervalo de aproximadamente 50 mg/g a aproximadamente 750 mg/g;

(b) una concentración en el intervalo de aproximadamente 50 mg/g a aproximadamente 500 mg/g; o

(c) una concentración en el intervalo de aproximadamente 50 mg/g a aproximadamente 250 mg/g.

30. Un procedimiento de preparar una formulación que comprende:

35 (a) añadir una solución de sal, formada *in situ* mezclando un equivalente molar de una solución básica o de una solución ácida con una indolinona sustituida ionizable, en la que dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo; y

(b) mezclar la solución de la indolinona sustituida ionizada con uno o más compuestos de polihidroxycarbilo y/o uno o más tampones.

40 31. Un procedimiento para preparar una formulación adecuada para administración oral que comprende mezclar

(a) una indolinona sustituida ionizable, en donde dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo;

(b) uno o más tensioactivos farmacéuticamente aceptables; y

45 (c) uno o más aceites farmacéuticamente aceptables