



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 286**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06849937 .5**  
96 Fecha de presentación : **08.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2013198**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Forma en estado sólido de AMG 706 y composiciones farmacéuticas de la misma.**

30 Prioridad: **23.12.2005 US 753909 P**  
**07.12.2006 US 636183**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.11.2011**

73 Titular/es: **AMGEN Inc.**  
**One Amgen Center Drive, M/S 28-2-C**  
**Thousand Oaks, California 93012-1799, US**

72 Inventor/es: **Liu, Belle B.;**  
**Alva, Gonzalo;**  
**Cauchon, Nina;**  
**Neervannan, Seshadri y**  
**Zhou, Pengzu**

74 Agente: **Miltenyi Null, Peter**

ES 2 367 286 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Forma en estado sólido de AMG 706 y composiciones farmacéuticas de la misma.

### CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al compuesto AMG 706, y en particular a formas en estado sólido de ese fármaco, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales formas en estado sólido, y a procedimientos para prepararlas. La invención se refiere además a métodos de tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis que comprenden administrar tales formas en estado sólido o composiciones de las mismas a un sujeto, y a usar tales formas en estado sólido en la fabricación de medicamentos.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyendo la sal de difosfato, también conocida como AMG 706, tiene un efecto antiangiogénico terapéutico y profiláctico. AMG 706 tiene utilidad en el tratamiento y la prevención de trastornos mediados por angiogénesis, y de tales trastornos en general.

15 Existe la necesidad de nuevas formas de AMG 706, en particular formas adecuadas para preparar composiciones de acción rápida. Los sistemas de administración de fármacos de acción rápida pueden proporcionar beneficios significativos con respecto a las formas farmacéuticas convencionales. Generalmente, las preparaciones de acción rápida proporcionan un período corto hasta la respuesta terapéutica o profiláctica en comparación con las formas farmacéuticas convencionales de liberación inmediata o de liberación sostenida.

20 Sin embargo, AMG 706 presenta determinados retos para la formulación como una forma farmacéutica de acción rápida, particularmente como una forma farmacéutica oral de acción rápida. Por ejemplo, AMG 706 tiene baja solubilidad en medios acuosos y por tanto puede no tener una absorción rápida entre otras razones, por tanto, es difícil preparar una composición de acción rápida, que pueda administrarse por vía oral, que contiene AMG 706 que tenga la uniformidad de combinación deseada.

25 La biodisponibilidad de un fármaco administrado por vía oral, tal como se mide por su entrada en la circulación sistémica en el torrente sanguíneo, depende de al menos dos procesos fundamentales: disolución del fármaco en los líquidos gastrointestinales (liberación del fármaco *in vivo*) y posterior absorción del fármaco disuelto. Varios factores influyen en la disolución de un fármaco desde su portador, incluyendo el área superficial del fármaco presentada al medio disolvente de disolución, solubilidad del principio activo en el medio disolvente, y fuerzas impulsoras de la concentración de saturación de los materiales disueltos en el medio disolvente.

30 Cuando el proceso de liberación del fármaco *in vivo* es más lento que el proceso de absorción, se dice que la absorción está limitada por la velocidad de disolución. Puesto que la disolución precede a la absorción en el proceso global, cualquier cambio en la liberación del fármaco o el proceso de disolución influirá posteriormente en la absorción del fármaco. Véase por ejemplo, Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, Nueva York, 1, 34-36 (1989). Por tanto, es evidente, que el tiempo de disolución determinado para una composición es una de las características fundamentales importantes a tener en cuenta cuando se evalúan composiciones destinadas para administración de acción rápida, particularmente cuando la absorción del fármaco está limitada por la velocidad de disolución.

35 El documento WO 02/066470 A1 describe derivados de alquilamina sustituidos que son eficaces para la profilaxis y el tratamiento de la angiogénesis. Se describe la base libre del compuesto N(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2[(4-piridinilmetil)amino]3-piridincarboxamida (AMG706).

40 Los sólidos cristalinos, debido a sus estructuras similares a redes, altamente organizadas, normalmente requieren una cantidad significativa de energía para su disolución. La energía requerida por una molécula de fármaco para escapar de un cristal, por ejemplo, es mayor que la que se requiere por la misma molécula de fármaco para escapar de una forma amorfa, no cristalina. Sin embargo, de manera importante, las formas cristalinas de fármacos que se han transformado en formas amorfas tienden a revertir a un estado estacionario de baja energía, concretamente la forma cristalina, con el tiempo y por tanto pueden no tener una vida media adecuada. Hasta ahora no se ha conocido en la técnica una forma amorfa de AMG 706.

45 Tal como se indica en el presente documento a continuación, el tratamiento con AMG 706 está indicado en una gama muy amplia de estados y trastornos mediados por angiogénesis. Por tanto, si pudiera prepararse una forma amorfa de AMG 706, y en particular si pudiera desarrollarse una composición estable en almacenamiento que comprenda una forma amorfa de este tipo de AMG 706 que presente una biodisponibilidad mejorada, por ejemplo a través de la disolución rápida del fármaco, se realizaría un avance significativo en el tratamiento de estados y trastornos mediados por angiogénesis.

55 AMG 706 proporciona una mejor solubilidad o un efecto terapéutico de acción más rápida si, tras la administración oral de una composición que comprende AMG 706, se presentan propiedades farmacocinéticas que

conducen a una mayor concentración en suero sanguíneo máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y/o un tiempo más corto tras la administración para alcanzar ese máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ). Se contempla que una mayor  $C_{m\acute{a}x}$  y/o un  $T_{m\acute{a}x}$  más corto puede resultar de la disolución más rápida de AMG 706 cuando se proporciona en forma amorfa en lugar de forma cristalina.

5 Por consiguiente, la presente invención proporciona procedimientos para preparar AMG 706 amorfo. También se proporciona principio activo de AMG 706 en el que el AMG 706 está presente, en al menos una cantidad detectable, como AMG 706 amorfo. La expresión "principio activo de AMG 706" tal como se usa en el presente documento significa AMG 706 *per se* según se califica mediante el contexto en el que se usa la expresión, y puede referirse a AMG 706 no formulado o a AMG 706 presente como un componente de una composición farmacéutica.

10 Alternativamente, se proporciona un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 que comprende partículas de AMG 706 amorfo o principio activo de AMG 706 de la invención en asociación íntima con uno o más inhibidores de la cristalización. Los inhibidores de la cristalización se seleccionan y están presentes en una cantidad suficiente para reducir sustancialmente la conversión de AMG 706 amorfo en AMG 706 cristalino. Los inhibidores de la cristalización preferidos son polímeros que forman con el AMG 706 un material compuesto de polímero-AMG 706.

15 También se proporcionan procedimientos para preparar AMG 706 amorfo, y para preparar principio activo de AMG 706 de la invención.

El principio activo de AMG 706 o polvo del mismo, preparado según tales procedimientos puede formularse además para proporcionar una forma de dosificación farmacéutica.

20 Otras características de esta invención serán evidentes en parte y se señalarán en parte en el presente documento a continuación.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un perfil de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del principio activo de AMG 706 preparado mediante un método de secado por pulverización del ejemplo 1.

25 La figura 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del principio activo de AMG 706 preparado mediante un método de secado por pulverización del ejemplo 1.

La figura 3 muestra un perfil de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del principio activo de AMG 706 preparado mediante el método de liofilización descrito en el ejemplo 2.

La figura 4 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) del principio activo de AMG 706 cristalino.

30 La figura 5 muestra un perfil de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del principio activo de AMG 706 cristalino.

#### AMG 706 amorfo

35 La solicitud da a conocer una forma amorfa novedosa de AMG 706. El término "amorfo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a partículas en estado sólido que carecen de una estructura cristalina regular. Sin limitarse a la teoría, se cree que las partículas de AMG 706 amorfo requieren menos energía para su disolución que las partículas de AMG 706 cristalino de dimensiones similares, y que este requisito de energía de disolución reducida contribuye, al menos en parte, a un aumento de la velocidad de disolución y/o una disminución del tiempo de acción terapéutica presentado por el AMG 706 amorfo y las composiciones del mismo.

40 Además del AMG 706 amorfo *per se*, la solicitud da a conocer el principio activo de AMG 706 que comprende AMG 706 amorfo. Al menos una cantidad detectable de AMG 706 amorfo está presente. Preferiblemente, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100%, más preferiblemente de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100%, todavía más preferiblemente de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 100%, e incluso más preferiblemente de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 100%, en peso del AMG 706 en un principio activo de AMG 706 de la invención es amorfo. En una realización particular, sustancialmente la totalidad del AMG 706 es amorfo, es decir, el principio activo de AMG 706 es AMG 706 amorfo sustancialmente de fase pura.

45 En una realización, la cantidad de AMG 706 amorfo en un principio activo de AMG 706 es suficiente para proporcionar un aumento de la velocidad de disolución tal como se mide en un ensayo de disolución *in vitro* convencional y/o una biodisponibilidad mejorada (por ejemplo, un tiempo más corto para alcanzar una concentración terapéutica umbral en plasma sanguíneo, mayor  $C_{m\acute{a}x}$  y/o  $T_{m\acute{a}x}$  más corto) tal como se mide en un estudio farmacocinético *in vivo* convencional, en comparación con un principio activo de AMG 706 por lo demás similar en el que la totalidad, o una parte sustancial de, el AMG 706 es cristalino.

Puede prepararse principio activo de AMG 706 o AMG 706 amorfo de la invención mediante cualquier procedimiento adecuado, sin limitarse a los procedimientos descritos en el presente documento. Un procedimiento ilustrativo comprende una etapa de secado por pulverización de una disolución de AMG 706. Un procedimiento ilustrativo comprende una etapa de liofilización con una disolución de AMG 706. Un procedimiento para preparar principio activo de AMG 706 de la invención comprende (a) una etapa de disolución de AMG 706 en un disolvente adecuado tal como agua; y (b) una etapa de secado por pulverización de la disolución resultante. Otro procedimiento incluye la molienda criogénica de AMG 706.

El principio activo de AMG 706 o polvo del fármaco preparado según el procedimiento anterior o cualquier otro procedimiento puede administrarse por vía oral, por vía rectal o por vía parenteral sin formulación adicional, o en una simple suspensión en agua u otro líquido farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el principio activo de AMG 706 o polvo del fármaco puede llenarse directamente en cápsulas para la administración oral. Sin embargo, preferiblemente, el principio activo de AMG 706 o polvo del fármaco se somete a procesamiento adicional, normalmente con uno o más excipientes, para preparar una composición farmacéutica, por ejemplo una forma de dosificación oral, tal como se describe en el presente documento a continuación.

#### Materiales compuestos de inhibidor de la cristalización-AMG 706

En una realización actualmente preferida de la invención, se proporciona un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 que comprende partículas de AMG 706 amorfo o de un principio activo de AMG 706 que tiene al menos una cantidad detectable de AMG 706 amorfo, en asociación íntima con uno o más inhibidores de la cristalización. Una "asociación íntima" en el presente contexto incluye, por ejemplo, AMG 706 mezclado con el inhibidor de la cristalización, AMG 706 incluido o incorporado en el inhibidor de la cristalización, AMG 706 que forma un recubrimiento sobre partículas del inhibidor de la cristalización o viceversa, y una dispersión sustancialmente homogénea de AMG 706 en la totalidad del inhibidor de la cristalización. La expresión "sustancialmente homogénea" en el presente documento con referencia a un material compuesto o una composición farmacéutica que comprende múltiples componentes significa que los componentes se mezclan suficientemente de tal manera que los componentes individuales no están presentes como capas diferenciadas y no forman gradientes de concentración dentro de la composición.

Preferiblemente, un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 de esta realización comprende de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 95%, preferiblemente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90%, más preferiblemente de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 85%, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 80%, en peso, de AMG 706. Tal como se indicó anteriormente, existe AMG 706 en un material compuesto de este tipo, al menos en una cantidad detectable, en forma amorfa. Preferiblemente, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100%, más preferiblemente de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 100%, todavía más preferiblemente de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 100%, e incluso más preferiblemente de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 100%, en peso del AMG 706 total en el material compuesto es AMG 706 amorfo. En los materiales compuestos de esta realización, puede estar presente una fracción del AMG 706 como AMG 706 microcristalino o nanocristalino, aunque esta fracción es preferiblemente pequeña, por ejemplo de menos de aproximadamente el 50%, más preferiblemente de menos de aproximadamente el 25%, y todavía más preferiblemente de menos de aproximadamente el 10%, en peso del AMG 706 total en el material compuesto.

Los inhibidores de la cristalización incluyen cualquier material que reduce sustancialmente la conversión de AMG 706 amorfo en AMG 706 cristalino, por ejemplo, polímeros, hidratos de carbono, lípidos, etc. El término "sustancialmente" con respecto a reducir tal conversión incluye inhibir por completo, prevenir, ralentizar, retardar, disminuir o restringir la cristalización de AMG 706 hasta un grado medible. Se entenderá que tanto la selección del/de los inhibidor(es) de la cristalización como la cantidad del/de los inhibidor(es) de la cristalización usada en un material compuesto de la invención influyen en la estabilidad de AMG 706 amorfo en el mismo. Los inhibidores de la cristalización son preferiblemente polímeros, más preferiblemente polímeros de baja solubilidad en agua. Todavía más preferiblemente, tales polímeros son sustancialmente no reticulados.

Ejemplos no limitativos de polímeros adecuados que pueden usarse como inhibidores de la cristalización incluyen, o bien solos o bien en combinación, polivinilpirrolidona (PVP o povidona, por ejemplo, Kollidon™ CLM de BASF), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por ejemplo, Methocel™ E5 Premium), ftalato de HPMC, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (carmelosa sódica), carboximetilcelulosa cálcica, dextrano, acacia, almidones tales como glicolato sódico de almidón (SSG, por ejemplo, Explotab™), β-ciclodextrina (por ejemplo, Kleptose™ 4PC de Roquette), copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, Pluronic™ F-68 y F-108), poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol (PEG). Povidona y HPMC son polímeros preferidos para su uso como inhibidores de la cristalización y forman materiales compuestos de polímero-AMG 706 de la invención.

Las HPMC varían en la longitud de cadena de su esqueleto celulósico y en consecuencia en su viscosidad tal como se mide por ejemplo a una concentración del 2% en peso en agua. La HPMC usada en los materiales compuestos poliméricos de AMG 706 de la invención debe tener una viscosidad, al 2% en agua, de aproximadamente 100 a aproximadamente 100.000 cP, preferiblemente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 15.000 cP, por ejemplo

de aproximadamente 4000 cP. El peso molecular de la HPMC usada en los materiales compuestos de polímero-AMG 706 de la invención es preferiblemente superior a aproximadamente 10.000 pero preferiblemente no superior a aproximadamente 1.500.000, más preferiblemente no superior a aproximadamente 1.000.000, todavía más preferiblemente no superior a aproximadamente 500.000, e incluso más preferiblemente no superior a aproximadamente 150.000.

Las HPMC también varían en el grado de sustitución relativo de grupos hidroxilo disponibles en el esqueleto celulósico por grupos metoxilo e hidroxipropoxilo. Con sustitución de hidroxipropoxilo creciente, la HPMC resultante se vuelve de naturaleza más hidrófila. Se prefiere en los materiales compuestos de HPMC-AMG 706 de la presente invención usar HPMC que tiene de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 35%, preferiblemente de aproximadamente el 19% a aproximadamente el 32%, y más preferiblemente de aproximadamente el 22% a aproximadamente el 30%, sustitución de metoxilo, y que tiene de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 15%, preferiblemente de aproximadamente el 4% a aproximadamente el 12%, y más preferiblemente de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 12%, sustitución de hidroxipropoxilo.

Las HPMC que pueden usarse en la presente invención están disponibles de manera ilustrativa con los nombres comerciales Methocel™ de Dow Chemical Co. y Metolose™ de Shin-Etsu Chemical Co. Ejemplos de HPMC particularmente adecuadas que tienen viscosidad media incluyen Methocel™ E4M y Methocel™ K4M, que tienen una viscosidad, al 2% en agua, de aproximadamente 4000 cP. Ejemplos de HPMC que tienen viscosidad superior incluyen Methocel™ E10M, Methocel™ K15M y Methocel™ K100M, que tienen viscosidades, al 2% en agua, de 10.000 cP, 15.000 cP y 100.000 cP respectivamente. Las povidonas preferidas usadas en los materiales compuestos de polímero-AMG 706 de la invención tienen un peso molecular de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 3.000.000, preferiblemente de aproximadamente 8.000 a aproximadamente 1.000.000, y más preferiblemente de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 400.000, por ejemplo, de aproximadamente 50.000. Preferiblemente, la povidona usada en los materiales compuestos de polímero-AMG 706 tiene una viscosidad dinámica, al 10% en agua a 20°C, de aproximadamente 1,3 a aproximadamente 700, preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 300, y más preferiblemente de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 8,5 mPas.

En los materiales compuestos de inhibidor de la cristalización-AMG 706, por ejemplo compuestos de polímero-AMG 706, de la invención, la cantidad del inhibidor de la cristalización es preferiblemente suficiente de manera que cuando se mantiene en una placa abierta a temperatura ambiente durante un período de 7 días, la transformación de AMG 706 amorfo en AMG 706 cristalino no es superior a aproximadamente el 50%, preferiblemente no superior a aproximadamente el 25%, y más preferiblemente no superior a aproximadamente el 10%, en peso de la totalidad del AMG 706 en el material compuesto. Normalmente, dependiendo del/de los polímero(s) particular(es) usado(s), uno o más polímeros están presentes en un material compuesto de polímero-AMG 706 contemplado en una cantidad total de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 80%, preferiblemente de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 75%, y más preferiblemente de aproximadamente el 25% a aproximadamente el 65%, en peso. Preferiblemente, la razón en peso de AMG 706 con respecto al polímero es de aproximadamente 1:1000 a aproximadamente 10:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 5:1, y todavía más preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2,5:1.

Puede prepararse un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 de la invención mediante cualquier procedimiento adecuado, sin limitarse a los procedimientos descritos en el presente documento. Un procedimiento ilustrativo comprende (a) una etapa de disolución de AMG 706 y uno o más inhibidores de la cristalización en un disolvente líquido para formar una disolución; y (b) una etapa de secado de la disolución para formar un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 en el que el AMG 706 y el inhibidor de la cristalización están en asociación íntima y en el que al menos una fracción detectable del AMG 706 está en forma amorfa. Opcionalmente, este procedimiento puede comprender además una etapa (c) de molienda del material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 para formar un polvo de material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706. Los disolventes líquidos adecuados que pueden usarse para preparar un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706, por ejemplo un material compuesto de polímero-AMG 706, pueden comprender cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable en el que puede disolverse AMG 706. Puede usarse calor y agitación para facilitar la disolución del fármaco en el disolvente líquido. El disolvente líquido también puede comprender una fracción no disolvente, por ejemplo, agua. Ejemplos no limitativos de disolventes adecuados que pueden usarse en líquidos disolventes de la invención incluyen, por ejemplo, mezclas de agua-alcohol, metanol, etanol, isopropanol, alcoholes superiores, propilenglicol, caprilato de etilo, laurato de propilenglicol, polietilenglicol (PEG), monoetil éter de dietilglicol (DGME), dimetil éter de tetraetilenglicol, monoetil éter de trietilenglicol, polisorbato 80, etc. Agua, etanol e isopropanol son disolventes preferidos.

La etapa de secado (b) puede realizarse mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, mediante evaporación, liofilización, calentamiento convencional (por ejemplo, en un horno), secado por pulverización, etc. El secado por pulverización es un método preferido de secado. Puede emplearse cualquier método de secado por pulverización adecuado conocido en la técnica. Generalmente, el secado por pulverización es un procedimiento mediante el cual una disolución que comprende inhibidor de la cristalización y fármaco disuelto se pulveriza rápidamente sobre una corriente de aire caliente, dando como resultado la formación de polvo seco.

La etapa de molienda opcional (c) puede realizarse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo moliendo en un mortero y mano de mortero o moliendo en un molino, por ejemplo un molino de medios.

5 Un material compuesto inhibidor de la cristalización-AMG 706, por ejemplo material compuesto de polímero-AMG 706 o un polvo del mismo, preparado según el procedimiento anterior o cualquier otro procedimiento puede administrarse por vía oral, por vía rectal o por vía parenteral sin formulación adicional, o en una simple suspensión en agua u otro líquido farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el material compuesto o polvo del mismo puede llenarse directamente en cápsulas para la administración oral. Sin embargo, preferiblemente, el material compuesto o polvo del mismo se somete a procesamiento adicional, normalmente con uno o más excipientes adicionales, para preparar una composición farmacéutica, por ejemplo una forma de dosificación oral, tal como se describe a continuación en el presente documento.

#### Composiciones farmacéuticas

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente no tóxica y no es biológicamente indeseable e incluye lo que es aceptable para uso veterinario y/o uso farmacéutico en seres humanos.

15 El término “composición” incluye pero no se limita a una disolución, una suspensión, un gel, una pomada, una emulsión y/o mezclas de los mismos. El término composición pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto, que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Una “composición” puede contener un único compuesto o una mezcla de compuestos.

20 El término “composición farmacéutica” pretende abarcar un producto que comprende el/los principio(s) activo(s), excipientes farmacéuticamente aceptables que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más componentes cualesquiera, o de la disociación de uno o más de los componentes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando una de las sales de diclorhidrato de cetirizina descritas por la presente invención, principio(s) activo(s) adicional(es), y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra para tratar o prevenir una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento o prevenir la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del paciente que va a tratarse.

30 El AMG 706 amorfo, principio activo de AMG 706 o material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 tal como se proporciona en el presente documento pueden formularse además junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para producir una composición farmacéutica. El término “excipiente” en el presente documento significa cualquier sustancia, no un agente terapéutico en sí mismo, usado como portador o vehículo para la administración de un agente terapéutico a un sujeto o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo diferenciado tal como una cápsula o un comprimido adecuado para la administración oral. Los excipientes incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, inhibidores de la cristalización, agentes de modificación de la superficie, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, aromas, colorantes, fragancias y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición.

35 Los excipientes empleados en composiciones de la invención pueden ser sólidos, semisólidos, líquidos o combinaciones de los mismos. Pueden prepararse composiciones de la invención que contienen excipientes mediante cualquier técnica conocida de farmacia que comprende mezclar un excipiente con un fármaco o agente terapéutico. Una composición de la invención contiene una cantidad deseada de AMG 706 por unidad de dosis y, si está destinada para la administración oral, puede estar en forma, por ejemplo, de un comprimido, un comprimido oblongo, una pastilla, una cápsula dura o blanda, una pastilla para chupar, un cachet, un polvo dispensable, gránulos, una suspensión, un elixir, un líquido, o cualquier otra forma razonablemente adaptada para tal administración. Si está destinada para la administración parenteral, puede estar en forma, por ejemplo, de una suspensión. Si está destinada para la administración rectal, puede estar en forma, por ejemplo, de un supositorio. Formas preferidas actualmente son formas farmacéuticas orales que son unidades de dosis diferenciadas que contienen cada una la cantidad predeterminada del fármaco, tales como comprimidos o cápsulas.

40 Pueden usarse los siguientes ejemplos no limitativos de excipientes para preparar composiciones farmacéuticas de la invención. Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los diluyentes adecuados incluyen de manera ilustrativa, o bien individualmente o bien en combinación, lactosa, incluyendo lactosa anhidra y lactosa monohidratada; almidones, incluyendo almidón pregelatinizado; manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa y dextrosa monohidratada; fosfato de calcio dibásico dihidratado; diluyentes a base de sacarosa; azúcar glas; sulfato de calcio monobásico monohidratado; sulfato

de calcio dihidratado; dextratos; inositol; amilosa; celulosas incluyendo celulosa microcristalina y celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona; y similares. Si están presentes, tales diluyentes constituyen en total de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 99%, preferiblemente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 85%, y más preferiblemente de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80%, del peso total de la composición. Preferiblemente, el diluyente o los diluyentes seleccionados presentan propiedades de flujo adecuadas y, cuando se desean comprimidos, compresibilidad. Diluyentes preferidos son almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina, o bien individualmente o bien en combinación. Ambos diluyentes son químicamente compatibles con AMG 706. El uso de celulosa microcristalina extragranular (es decir, celulosa microcristalina añadida a una composición granulada en húmedo tras una etapa de secado) pueden usarse para mejorar la dureza (para comprimidos) y/o el tiempo de disgregación.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de comprimido. Los disgregantes adecuados incluyen, o bien individualmente o bien en combinación, almidones, incluyendo glicolato sódico de almidón (por ejemplo, Explotab™ de Pen West) y almidones de maíz pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1551, National™ 1550 y Colocorn™ 1500), celulosas tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica (por ejemplo, Ac-Di-Sol™ de FMC), alginatos, crospovidona, y gomas tales como gomas agar, guar, de semilla de algarroba, karaya, pectina y tragacanto. Pueden añadirse los disgregantes en cualquier etapa adecuada durante la preparación de la composición, particularmente antes de la granulación o durante una etapa de lubricación antes de la compresión. Si están presentes, tales disgregantes constituyen en total de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 30%, preferiblemente de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 10%, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 5%, del peso total de la composición. La croscarmelosa sódica y la crospovidona son disgregantes preferidos para la disgregación del comprimido o cápsula, y, si están presentes, constituyen preferiblemente de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 10%, más preferiblemente de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 7%, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 5%, del peso total de la composición. Tanto la croscarmelosa sódica como la crospovidona confieren capacidades de disgregación intragranular superiores a las de las composiciones granuladas de la presente invención.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más agentes aglutinantes o adhesivos farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de comprimido. Preferiblemente, tales agentes aglutinantes y adhesivos imparten suficiente cohesión al polvo que se prepara como comprimidos para permitir las operaciones de procesamiento normales tales como dimensionamiento, lubricación, compresión y acondicionamiento, pero todavía permite que el comprimido se disgregue y que se absorba la composición tras la ingestión. Los agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, o bien individualmente o bien en combinación, acacia; goma tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidones tales como, pero sin limitarse a, almidones pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1511 y National™ 1500); celulosas tales como, pero sin limitarse a, metilcelulosa y carmelosa sódica (por ejemplo, Tylose™); ácido algínico y sales de ácido algínico; silicato de aluminio y magnesio; PEG; goma guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel™); y etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel™). Si están presentes, tales agentes aglutinantes y/o adhesivos constituyen en total de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 25%, preferiblemente de aproximadamente el 0,75% a aproximadamente el 15%, y más preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, del peso total de la composición.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Tales agentes humectantes se seleccionan preferiblemente para mantener el AMG 706 en estrecha asociación con agua, una condición que se cree que mejora la biodisponibilidad de la composición. Ejemplos no limitativos de tensioactivos que pueden usarse como agentes humectantes en composiciones de la invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio, dioctilsulfosuccinato de sodio, alquilfenil éteres de polioxietileno, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo mono y diglicéridos caprílico/cáprico de polioxietileno (8) (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefosse), aceite de ricino de polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40); alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo cetoestearil éter de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo estearato de polioxietileno (40), ésteres de sorbitano de polioxietileno, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglycol™ de Gattefossé), laurilsulfato de sodio, ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo monoestearato de glicerilo, ésteres de sorbitano, por ejemplo monolaurato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano y monoestearato de sorbitano, tiloxapol, y mezclas de los mismos. Si están presentes, tales agentes humectantes constituyen en total de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 15%, preferiblemente de aproximadamente el 0,4% a aproximadamente el 10%, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, del peso total de la composición. Se prefieren agentes humectantes que son tensioactivos aniónicos. El laurilsulfato de sodio es un agente humectante particularmente preferido. Si está presente, el laurilsulfato de sodio constituye de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 7%, más preferiblemente de

aproximadamente el 0,4% a aproximadamente el 4%, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%, del peso total de la composición.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables (incluyendo antiadherentes y/o deslizantes) como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, o bien individualmente o bien en combinación, behenato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales del mismo, incluyendo estearatos de magnesio, calcio y zinc; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; benzoato de sodio; fumarato de sodio; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; laurilsulfato de sodio; y laurilsulfato de magnesio. Si están presentes, tales lubricantes constituyen en total de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, preferiblemente de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 8%, y más preferiblemente de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 5%, del peso total de la composición. El estearato de magnesio es un lubricante preferido usado, por ejemplo, para reducir la fricción entre el equipo y la mezcla granulada durante la compresión de formulaciones de comprimido.

Los antiadherentes adecuados incluyen talco, almidón de maíz, laurilsulfato de sodio y estearatos metálicos. El talco es un antiadherente o deslizante preferido usado, por ejemplo, para reducir el pegado de la formulación a superficies del equipo y también para reducir la estática en la combinación. Si está presente, el talco constituye de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, más preferiblemente de aproximadamente el 0,25% a aproximadamente el 5%, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 2%, del peso total de la composición.

Pueden usarse deslizantes para fomentar el flujo de polvo de una formulación sólida. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, celulosa en polvo y trisilicato de magnesio. Particularmente, se prefiere dióxido de silicio coloidal. Se conocen otros excipientes tales como colorantes, aromas y edulcorantes en la técnica farmacéutica y pueden usarse en composiciones de la presente invención. Pueden recubrirse los comprimidos, por ejemplo con un recubrimiento entérico, o no recubrirse. Las composiciones de la invención pueden comprender además, por ejemplo, agentes de tamponamiento. Opcionalmente, pueden usarse uno o más agentes efervescentes como disgregantes y/o para potenciar las propiedades organolépticas de las composiciones de la invención. Cuando están presentes en composiciones de la invención para fomentar la disgregación de la forma farmacéutica, preferiblemente uno o más agentes efervescentes están presentes en una cantidad total de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 75%, y preferiblemente de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 70%, por ejemplo aproximadamente el 60%, en peso de la composición.

Según una realización particularmente preferida de la invención, un agente efervescente, presente en una forma de dosificación sólida en una cantidad inferior a la eficaz para fomentar la disgregación de la forma de dosificación, proporciona una dispersión mejorada del AMG 706 en un medio acuoso. Cuando está presente en una composición farmacéutica de la invención para fomentar la dispersión intragastrointestinal pero no para potenciar la disgregación, un agente efervescente está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, más preferiblemente de aproximadamente el 2,5% a aproximadamente el 15%, y todavía más preferiblemente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%, en peso de la composición. Un "agente efervescente" en el presente documento es un agente que comprende uno o más compuestos que, actuando juntos o individualmente, desprenden un gas en contacto con agua. El gas desprendido es generalmente dióxido de carbono. Los agentes efervescentes preferidos comprenden un ácido y una base que reaccionan en presencia de agua para generar gas de dióxido de carbono. Preferiblemente, la base comprende un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo y el ácido comprende un ácido carboxílico alifático. Ejemplos no limitativos de bases adecuadas como componentes de agentes efervescentes útiles en la invención incluyen sales de carbonato (por ejemplo, carbonato de calcio), sales de bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio), sales de sesquicarbonato, y mezclas de los mismos. El carbonato de calcio es una base preferida. Ejemplos no limitativos de ácidos adecuados como componentes de agentes efervescentes útiles en la invención incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido succínico, anhídridos de ácido de tales ácidos, sales de ácido de tales ácidos, y mezclas de los mismos. El ácido cítrico es un ácido preferido. En una realización preferida de la invención, en la que el agente efervescente comprende un ácido y una base, la razón en peso del ácido con respecto a la base es de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1, y todavía más preferiblemente de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1. En una realización preferida adicional de la invención, en la que el agente efervescente comprende un ácido y una base, la razón del ácido con respecto a la base es aproximadamente estequiométrica.

Pueden prepararse formas de dosificación sólidas de la invención mediante cualquier procedimiento adecuado, sin limitarse a los procedimientos descritos en el presente documento. Un procedimiento ilustrativo comprende (a) una etapa de combinación de AMG 706 amorfo, principio activo de AMG 706 o un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 de la invención con uno o más excipientes para formar una combinación, y (b) una etapa de compresión o encapsulación de la combinación para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente. En un procedimiento preferido, se preparan formas de dosificación sólidas mediante un procedimiento que comprende (a) una etapa de combinación de AMG 706 amorfo, principio activo de AMG 706 o un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 de la invención con uno o más excipientes para formar una combinación, (b) una etapa de granulación de la combinación para formar un granulado, y (c) una etapa de compresión o encapsulación de la

combinación para formar comprimidos o cápsulas, respectivamente. La etapa (b) puede efectuarse mediante cualquier técnica de granulación en húmedo o en seco conocida en la técnica, pero es preferiblemente una etapa de granulación en húmedo seguida por una etapa de secado del granulado resultante antes de la compresión o la encapsulación. Preferiblemente, se añaden uno o más diluyentes, uno o más disgregantes y uno o más agentes aglutinantes, por ejemplo en la etapa de combinación, opcionalmente puede añadirse un agente humectante, por ejemplo en la etapa de granulación, y se añaden preferiblemente uno o más disgregantes tras la granulación pero antes de la compresión o la encapsulación. Preferiblemente, se añade un lubricante antes de la compresión. Puede realizarse la combinación y granulación independientemente con baja o alta cizalladura. Preferiblemente, se selecciona un procedimiento que forma un granulado que es uniforme en el contenido de fármaco, que se disgrega rápidamente, que fluye con suficiente facilidad de modo que puede controlarse de manera fiable la variación de peso durante el llenado de las cápsulas o la preparación como comprimidos, y que es lo suficiente denso a granel de modo que puede procesarse un lote en el equipo seleccionado y pueden ajustarse dosis individuales en los troqueles para cápsulas o comprimidos especificados.

En una realización alternativa, se preparan formas de dosificación sólidas mediante un procedimiento que incluye una etapa de secado por pulverización, en el que se suspende el AMG 706 amorfo, principio activo de AMG 706 o material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 con uno o más excipientes en uno o más líquidos pulverizables, preferiblemente un líquido pulverizable no acuoso, y entonces se seca por pulverización rápidamente sobre una corriente de aire caliente. Este procedimiento de secado por pulverización para preparar una composición farmacéutica puede realizarse además de cualquier etapa de secado por pulverización usada en preparación de un material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 tal como se describió anteriormente en el presente documento, pero la formación del material compuesto de inhibidor de la cristalización-AMG 706 se combina preferiblemente con una etapa de secado por pulverización para la preparación de la composición farmacéutica. Puede comprimirse o moldearse un granulado o polvo secado por pulverización resultante de cualquiera de los procedimientos ilustrativos anteriores para preparar comprimidos o encapsularse para preparar cápsulas. Pueden emplearse técnicas convencionales de preparación de comprimidos y encapsulación conocidas en la técnica. Cuando se desean comprimidos recubiertos, son adecuadas las técnicas de recubrimiento convencionales.

Puede emplearse cualquier dureza del comprimido conveniente con respecto a la manipulación, la fabricación, el almacenamiento y la ingestión. Sin embargo, el material que va a prepararse como comprimidos, no debe comprimirse hasta un grado tal que haya dificultades posteriores para lograr la hidratación cuando se expone al líquido gástrico.

### 30 Dosificación de AMG 706

Preferiblemente, las formas farmacéuticas de AMG 706 de la invención comprenden AMG 706 en una cantidad de dosificación diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg, y lo más preferiblemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg. Las composiciones de la invención comprenden una o más unidades de dosis que pueden administrarse por vía oral. Cada unidad de dosis comprende AMG 706 en una cantidad terapéuticamente eficaz que es preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg. El término "unidad de dosis" en el presente documento significa una parte de una composición farmacéutica que contiene una cantidad de un agente terapéutico o profiláctico, en el presente caso AMG 706, adecuada para una única administración oral para proporcionar un efecto terapéutico. Normalmente, una unidad de dosis, o una pluralidad pequeña (hasta aproximadamente 5) de unidades de dosis, en una única administración proporciona una dosis que comprende una cantidad suficiente del agente para dar como resultado el efecto deseado. Puede repetirse la administración de tales dosis según se requiera, normalmente a una frecuencia de dosificación de 1 a aproximadamente 4 veces al día. Se entenderá que una cantidad terapéuticamente eficaz de AMG 706 para un sujeto depende entre otros del peso corporal del sujeto. Un "sujeto" en el presente documento al que puede administrarse un agente terapéutico o composición del mismo incluye un paciente humano de ambos sexos y de cualquier edad, y también incluye cualquier animal no humano, particularmente un animal de sangre caliente, más particularmente un animal doméstico o de compañía, de manera ilustrativa un gato, perro o caballo. Cuando el sujeto es un niño o un animal pequeño (por ejemplo, un perro), por ejemplo, es probable que una cantidad de AMG 706 relativamente baja en el intervalo preferido de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg proporcione concentraciones en suero sanguíneo que concuerdan con la eficacia terapéutica. Cuando el sujeto es un ser humano adulto o un animal grande (por ejemplo, un caballo), es probable que el logro de tales concentraciones en suero sanguíneo de AMG 706 requiera unidades de dosis que contienen una cantidad relativamente mayor de AMG 706. Las unidades de dosis típicas en una composición de la invención contienen aproximadamente 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 ó 400 mg de AMG 706. Para un ser humano adulto, una cantidad terapéuticamente eficaz de AMG 706 por unidad de dosis en una composición de la presente invención es normalmente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg. Cantidades especialmente preferidas de AMG 706 por unidad de dosis son de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 200 mg. Puede seleccionarse una unidad de dosis que contiene una cantidad particular de AMG 706 para adaptarse a cualquier frecuencia de administración deseada usada para lograr una dosificación diaria deseada. La dosificación diaria y la frecuencia de administración, y por tanto la selección de la unidad de dosis apropiada, dependen de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, y la naturaleza y gravedad del estado o trastorno, y por tanto, puede variar ampliamente. La expresión "administración oral" en el presente documento incluye cualquier forma de suministro de un agente terapéutico o una composición del mismo a un

5 sujeto en el que el agente o la composición se coloca en la boca del sujeto, ya se trague inmediatamente o no el agente o la composición. Por tanto, “administración oral” incluye administración bucal y sublingual así como esofágica. Puede producirse la absorción del agente en cualquier parte o partes del tracto gastrointestinal incluyendo la boca, el esófago, el estómago, el duodeno, el íleon y el colon. La expresión “administrable por vía oral” en el presente documento significa adecuado para la administración oral.

#### Utilidad de las composiciones de la invención

10 Tales composiciones son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la angiogénesis en un sujeto, por ejemplo para inhibir la angiogénesis tumoral. Tales composiciones son útiles en el tratamiento de la neoplasia, incluyendo metástasis; estados oftalmológicos tales como rechazo de injerto corneal, neovascularización ocular, neovascularización retiniana incluyendo neovascularización tras lesión o infección, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; enfermedades ulcerosas tales como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas, incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular de huesos; y trastornos del sistema reproductor femenino tales como endometriosis. Tales composiciones son útiles en la prevención y el tratamiento de tumores benignos y malignos y neoplasia 15 incluyendo cáncer, tal como cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de huesos, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervicouterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel tal como cánceres de células escamosas y células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, y otros cánceres conocidos que afectan a células epiteliales de todo el cuerpo. Las neoplasias para las que se contemplan las composiciones de la invención por ser particularmente útiles son cáncer gastrointestinal, de esófago de Barrett, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer cervicouterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel. Pueden usarse tales composiciones para tratar sujetos que tienen pólipos adenomatosos, incluyendo aquellos con poliposis adenomatosa familiar (PAF). Adicionalmente, pueden usarse tales composiciones para prevenir que se formen pólipos en pacientes con riesgo de PAF. Además de ser útiles para el tratamiento en seres humanos, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos, animales de granja, y similares, particularmente mamíferos. Más particularmente, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis en caballos, perros y gatos.

#### 30 Método de tratamiento

La presente invención se refiere además a un método terapéutico para tratar un estado o trastorno cuando está indicado tratamiento con un fármaco antiangiogénico, comprendiendo el método la administración oral de una composición de la invención a un sujeto que necesita el mismo. El régimen de dosificación para prevenir, dar alivio a, o mejorar el estado o trastorno corresponde preferiblemente a tratamiento una vez al día o dos veces al día, pero puede modificarse según una variedad de factores. Éstos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y el estado médico del sujeto y la naturaleza y gravedad del trastorno. Por tanto, el régimen de dosificación empleado actualmente puede variar ampliamente y por tanto puede desviarse de los regímenes de dosificación preferidos expuestos anteriormente.

40 El tratamiento inicial puede empezar con un régimen de dosis tal como se indicó anteriormente. Generalmente, se continúa el tratamiento según sea necesario durante un período de varias semanas a varios meses o años hasta que se haya controlado o eliminado el estado o trastorno. Los sujetos que se someten a tratamiento con una composición de la invención pueden monitorizarse rutinariamente mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica para determinar la eficacia de la terapia. El análisis continuo de datos de tal monitorización permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de modo que se administran dosis eficaces de manera óptima en cualquier punto en el tiempo, y de modo que puede determinarse la duración del tratamiento. De esta manera, pueden modificarse de manera racional el régimen de tratamiento y el programa de dosificación durante el transcurso de la 45 terapia de modo que se administra la menor cantidad de la composición que presenta eficacia satisfactoria, y de modo que se continúe la administración sólo durante el tiempo que sea necesario para tratar satisfactoriamente el estado o trastorno.

50 Aunque pueden administrarse los materiales compuestos de la invención como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, pueden formularse los agentes terapéuticos como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en diferentes momentos, o pueden proporcionarse los agentes terapéuticos como una única composición. La frase “terapia conjunta” (o “terapia de combinación”), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de una manera secuencial en un régimen que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y también pretende abarcar la administración conjunta de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos agentes activos o en múltiples cápsulas separadas, para cada agente. Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento de neoplasias, tales como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. También puede administrarse el compuesto de fórmula I secuencialmente con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; pueden administrarse compuestos de la invención o bien antes de, simultáneo con o bien tras la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.

Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en la extirpación quirúrgica seguida por o bien radiación o bien quimioterapia administrada por vía i.v. El régimen de quimioterapia típico consiste en o bien agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK, o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la máxima dosis tolerada y por tanto, las toxicidades limitantes de la dosis normalmente incluyen, náuseas, vómitos, diarrea, caída del cabello, neutropenia y similares.

Hay grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasias mediante quimioterapia con fármacos en combinación. Tales agentes antineoplásicos se encuentran dentro de varias categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes varios.

Una primera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos inhibidores de timidilato sintasa/de tipo antimetabolito. Los agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados pueden seleccionarse de pero no limitarse al grupo que consiste en 5-FU-fibrinógeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, CGP-30694 de Ciba-Geigy, ciclopentilcitosina, fosfato-estearato de citarabina, conjugados de citarabina, DATHF de Lilly, DDFC de Merrel Dow, dezaguanina, didesoxicitidina, didesoxiguanosina, didox, DMDC de Yoshitomi, doxifluridina, EHNA de Wellcome, EX-015 de Merck & Co., fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, FO-152 de Daiichi Seiyaku, isopropil-pirrolizina, LY-188011 de Lilly, LY-264618 de Lilly, metobenzaprim, metotrexato, MZPES de Wellcome, norespermidina, NSC-127716 de NCI, NSC-264880 de NCI, NSC-39661 de NCI, NSC-612567 de NCI, PALA de Warner-Lambert, pentostatina, piritrexim, plicamicina, PL-AC de Asahi Chemical, TAC-788 de Takeda, tioguanina, tiazofurina, TIF de Erbamont, trimetrexato, inhibidores de la tirosina cinasa, UFT de Taiho y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Los agentes antineoplásicos de tipo alquilante adecuados pueden seleccionarse de pero no limitarse al grupo que consiste en 254-S de Shionogi, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, BBR-2207 de Boehringer Mannheim, bestabucilo, budotitano, CA-102 de Wakunaga, carboplatino, carmustina, Chinoín-139, Chinoín-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, CL-286558 de American Cyanamid, CY-233 de Sanofi, ciplatato, D-19-384 de Degussa, DACHP(My)2 de Sumimoto, difenilespiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, DWA-2114R de Chugai, E09 de ITI, elmustina, FCE-24517 de Erbamont, fosfato sódico de estramustina, fotemustina, G-6-M de Unimed, GYKI-17230 de Chinoín, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, NK-121 de Nippon Kayaku, NSC-264395 de NCI, NSC-342215 de NCI, oxaliplatino, PCNU de Upjohn, prednimustina, PTT-119 de Proter, ranimustina, semustina, SK&F-I01772 de SmithKline, SN-22 de Yakult Honsha, espiromustina, TA-077 de Tanabe Seiyaku, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados pueden seleccionarse de pero no limitarse al grupo que consiste en 4181-A de Taiho, aclarubicina, actinomicina D, actinoplanona, ADR-456 de Erbamont, derivado de aeroplisinina, AN-201-II de Ajinomoto, AN-3 de Ajinomoto, anisomicinas de Nippon Soda, antraciclina, azinomicina-A, bisucaberina, BL-6859 de Bristol-Myers, BMY-25067 de Bristol-Myers, BMY-25551 de Bristol-Myers, BMY-26605 de Bristol-Myers, BMY-27557 de Bristol-Myers, BMY-28438 de Bristol-Myers, sulfato de bleomicina, briostatina-1, C-1027 de Taiho, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorubicina, DC-102 de Kyowa Hakko, DC-79 de Kyowa Hakko, DC-88A de Kyowa Hakko, DC89-A1 de Kyowa Hakko, DC92-B de Kyowa Hakko, ditrisarubicina B, DOB-41 de Shionogi, doxorubicina, doxorubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbastatina, esorubicina, esperamicina-A1, esperamicina-A1b, FCE-21954 de Erbamont, FK-973 de Fujisawa, fostriecina, FR-900482 de Fujisawa, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarubicina, iludinas, kzasamicina, kesarirodinas, KM-5539 de Kyowa Hakko, KRN-8602 de Kirin Brewery, KT-5432 de Kyowa Hakko, KT-5594 de Kyowa Hakko, KT-6149 de Kyowa Hakko, LL-D49194 de American Cyanamid, ME 2303 de Meiji Seika, menogarilo, mitomicina, mitoxantrona, M-TAG de SmithKline, neoactina, NK-313 de Nippon Kayaku, NKT-01 de Nippon Kayaku, NSC-357704 de SRI International, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatino, pirarubicina, porotramicina, pirindanina A, RA-I de Tobishi, rapamicina, rizoxina, rodorubicina, sibanomomicina, siwenmicina, SM-5887 de Sumitomo, SN-706 de Snow Brand, SN-07 de Snow Brand, sorangicina-A, esparsomicina, SS-21020 de SS Pharmaceutical, SS-7313B de SS Pharmaceutical, SS-9816B de SS Pharmaceutical, estefimicina B, 4181-2 de Taiho, talisomicina, TAN-868A de Takeda, terpentecina, trazina, tricozarina A, U-73975 de Upjohn, UCN-10028A de Kyowa Hakko, WF-3405 de Fujisawa, Y-25024 de Yoshitomi y zorubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que pueden usarse en combinación con compuestos de la presente invención consisten en una familia variada de agentes antineoplásicos, incluyendo agentes que interactúan

con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes hormonales, seleccionados pero no limitados al grupo que consiste en  $\alpha$ -caroteno,  $\alpha$ -difluorometil-arginina, acitretina, AD-5 de Biotec, AHC-52 de Kyorin, alstonina, amonafida, amfetinilo, amsacrina, Angiostat, anquinomicina, antineoplaston A10, antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5, antineoplaston AS2-1, APD de Henkel, glicinato de afidicolina, asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benfluron, benzotriptol, BIM-23015 de Ipsen-Beaufour, bisantreno, BMY-40481 de Bristol-Myers, boro-10 de Vestar, bromofosfamida, BW-502 de Wellcome, BW-773 de Wellcome, caracemida, clorhidrato de carmetizol, CDAF de Ajinomoto, clorsulfaquinoxalona, CHX-2053 de Chemes, CHX-100 de Chemex, CI-921 de Warner-Lambert, CI-937 de Warner-Lambert, CI-941 de Warner-Lambert, CI-958 de Warner-Lambert, clancfenur, claviridenona, compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, CPT-11 de Yakult Honsha, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina, citocitina, D-609 de Merz, maleato de DABIS, dacarbazina, dateliptinio, didemina-B, éter de dihematoporfirina, dihidrolenperona, dinalina, distamicina, DM-341 de Toyo Pharmar, DM-75 de Toyo Pharmar, DN-9693 de Daiichi Seiyaku, docetaxel eliprabina, acetato de eliptinio, EPMTC de Tsumura, las epotilonas, ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, FR-57704 de Fujisawa, nitrato de galio, genkwadafnina, GLA-43 de Chugai, GR-63178 de Glaxo, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, HO-221 de Green Cross, homoharringtonina, hidroxurea, ICRF-187 de BTG, ilmofosina, isoglutamina, isotretinoína, JI-36 de Otsuka, K-477 de Ramot, K-76COONa de Otsuak, K-AM de Kureha Chemical, KI-8110 de MECT Corp, L-623 de American Cyanamid, leucoregulina, lonidamina, LU-23-112 de Lundbeck, LY-186641 de Lilly, MAP de NCI (US), maricina, MDL-27048 de Merrel Dow, MEDR-340 de Medco, merbarona, derivados de merocianina, metilnilinoacridina, MGI-136 de Molecular Genetics, minactivina, mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, MST-16 de Zeryaku Kogyo, N-(retinoil)aminoácidos, N-021 de Nisshin Flour Milling, deshidroalaninas N-aciladas, nafazatom, NCU-190 de Taisho, derivado de nocodazol, Normosang, NSC-145813 de NCI, NSC-361456 de NCI, NSC-604782 de NCI, NSC-95580 de NCI, ocreotida, ONO-112 de Ono, oquizanocina, Org-10172 de Akzo, paclitaxel, pancratistatina, pazeliptina, PD-111707 de Warner-Lambert, PD-115934 de Warner-Lambert, PD-131141 de Warner-Lambert, PE-1001 de Pierre Fabre, péptido D de ICRT, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, porfirina de Efamol, probimano, procarbazona, proglumida, proteasa nexina I de Invitron, RA-700 de Tobishi, razoxano, RBS de Sapporo Breweries, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, RP-49532 de Rhone-Poulenc, RP-56976 de Rhone-Poulenc, SK&F-104864 de SmithKline, SM-108 de Sumitomo, SMANCS de Kuraray, SP-10094 de SeaPharm, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS-554 de SS Pharmaceutical, estripoldinona, estipoldiona, SUN 0237 de Suntory, SUN 2071 de Suntory, superóxido dismutasa, T-506 de Toyama, T-680 de Toyama, taxol, TEI-0303 de Teijin, tenipósido, taliblastina, TJB-29 de Eastman Kodak, tocotrienol, topotecán, Topostin, TT-82 de Teijin, UCN-01 de Kyowa HAKKO, UCN-1028 de Kyowa HAKKO, ucraina, USB-006 de Eastman Kodak, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanólidos y YM-534 de Yamanouchi.

Alternativamente, también pueden usarse los presentes compuestos en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanano, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleucina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), daclizumab, denileucina difitox, desloreline, dexrazoxano, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifludina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, diclofenaco de HIT, interferón alfa, daunorubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finasterida, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab, zogamicina, combinación de gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa-fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, interferón gamma-1a natural, interferón gamma-1b, interleucina-1 beta, iobenguano, irinotecán, irsogladina, lanreotida, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinano, letrozol, interferón alfa leucocitario, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidamina, lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenarios con apareamiento erróneo, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafareline, naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, proteína estimulante de la eritropoyesis novedosa, ocreotida de NSC 631570, orelvecina, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, PEG-interferón alfa-2b, polisulfato sódico de pentosano, pentostatina, picibanil, pirarubicina, anticuerpo policlonal anti-timocito de conejo, polietilenglicol-interferón alfa-2a, porfímero sódico, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, retinamida RII, rituximab, romurtida, samario (153 Sm)-lexidronam, sargramostim, sizofirán, sobuzoxano, sonermina, cloruro de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temporfina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecán, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorelina, factor de necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna de Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalámero o ácido zoledrónico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo, etanidazol, fenretinida, filgrastim SD01 (Am gen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno de gastrina 17, terapia génica con HLA-B7 (Vical), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritumomab tiuxetano, ilomastat, IM 862 (Cytran), interleucina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, AcM contra CA 125 (Biomira), AcM contra el cáncer (Japan Pharmaceutical

Development), AcM contra HER-2 y Fc (Medarex), AcM 105AD7 idiótipo (CRC Technology), AcM contra CEA idiótipo (Trilex), AcM contra LYM-1-yodo 131 (Techniclone), AcM contra mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogarilo, mitumomab, motexafina gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire), rubitecán, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil-etiopurina de estaño, tirapazamina, vacuna contra el cáncer (Biomira), vacuna de melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna de melanoma (Instituto Sloan Kettering), vacuna de oncolisado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York), vacuna de lisados celulares de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital), o valsopodar.

Pueden usarse otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patentes en terapia de combinación: documentos US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas realizaciones, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no se limitan a, composiciones químicas preparadas sintéticamente *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, radionúclidos, y combinaciones y conjugados de los mismos. Un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptores o enzimas), y fomentando de ese modo la muerte celular o detención del crecimiento celular.

Los agentes antitumorales a modo de ejemplo incluyen HERCEPTIN™ (trastuzumab), que puede usarse para tratar el cáncer de mama y otras formas de cáncer, y RITUXAN™ (rituximab), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetano), y LYMPHOCIDE™ (epratuzumab), que pueden usarse para tratar linfoma no Hodgkin y otras formas de cáncer, GLEEVAC™ que puede usarse para tratar la leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal, y BEXXAR™ (tositumomab-yodo 131) que puede usarse para el tratamiento de linfoma no Hodgkin.

Los agentes antiangiogénicos a modo de ejemplo incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor de dominio cinasa) (por ejemplo, anticuerpos y regiones de unión a antígenos que se unen específicamente al receptor de dominio cinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a VEGF, o receptores de VEGF solubles o una región de unión a ligandos de los mismos) tal como AVASTDM™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos), agentes inhibidores de EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos) tal como VECTIBIX™ (panitumumab), NEXAVAR™ (sorafenib), SUTENT™ (sunitinib), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek), y agentes inhibidores de cinasas anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, o receptores solubles) que se unen específicamente e inhiben la actividad de factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión), y anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a su receptor "c-met".

Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti *et al.*, publicación estadounidense n.º 2003/0162712; patente estadounidense n.º 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígenos, o antagonistas del receptor TWEAK soluble; véase, Wiley, patente estadounidense n.º 6.727.225), dominio de desintegrina de ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow *et al.*, publicación estadounidense n.º 2002/0042368), anticuerpos anti-receptor de ef y/o anti-efrina que se unen específicamente o regiones de unión a antígenos (patentes estadounidenses n.º 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de la familia de patentes de las mismas), y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos que se unen específicamente o regiones de unión a antígenos) así como anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a ligandos PDGF-BB, y agentes inhibidores de cinasas PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígenos que se unen específicamente a los mismos).

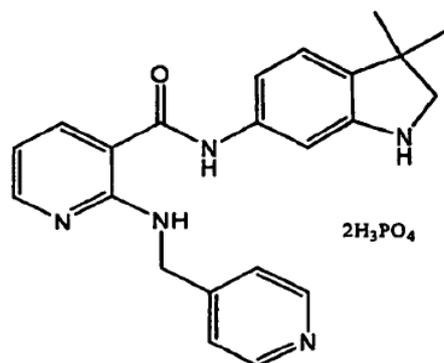
Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE.UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, documento EPO 770622); pegaptanib octasódico, (Gilead Sciences, EE.UU.); alfastatina, (BioActa, R.U.); M-PGA, (Celgene, EE.UU., documento US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., documento US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., documento US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortavo, (Alcon, EE.UU.); AcM alfa-D148, (Amgen, EE.UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE.UU.); AcM anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC: antiangiogénico, (ConjuChem, Canadá); angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE.UU.); KM-2550, (Kyowa Hakkō, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE.UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, documento EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE.UU.); fragmento de fibrinógeno-E, (BioActa, R.U.); inhibidor de la angiogénesis, (Trigen, R.U.); TBC-1635,

(Encysive Pharmaceuticals, EE.UU.); SC-236, (Pfizer, EE.UU.); ABT-567, (Abbott, EE.UU.); metastatina, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor de la angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspina, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE.UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE.UU.); Benefin, (Lane Labs, EE.UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, documento JP 02233610); factor de plaquetas 4, (RepliGen, EE.UU., documento EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, (Borean, Dinamarca); terapia contra el cáncer, (Universidad de Carolina del Sur, EE.UU.); bevacizumab (pINN), (Genentech, EE.UU.); inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE.UU.); XL 784, (Exelixis, EE.UU.); XL 647, (Exelixis, EE.UU.); AcM, integrina alfa5-beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE.UU. y MedImmune, EE.UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, R.U.); clorhidrato de enzastaurina (USAN), (Lilly, EE.UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE.UU. y Sanofi-Synthelabo, Francia); BC 1, (Instituto para la Investigación del Cáncer de Genova, Italia); inhibidor de la angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE.UU.); antiangiogénico derivado de rBPI 21 y BPI, (XOMA, EE.UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengtida (pINN), (Merck KGaA, Alemania; Universidad Técnica de Munich, Alemania, Clínica y Fundación de Investigación Scripps, EE.UU.); cetuximab (INN), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Laboratorio de Investigación del Cáncer, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE.UU.); endostatina, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ATN 161, (Attenuon, EE.UU.); ANGIOSTATINA, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); 2-metoxiestradiol, (Hospital Infantil de Boston, EE.UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, R.U.); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, R.U.); PPI 2458, (Praecis, EE.UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, R.U.); AZD 2171, (AstraZeneca, R.U.); vatalanib (pINN), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la ruta del factor tisular, (EntreMed, EE.UU.); pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, EE.UU.); xantorizol, (Universidad de Yonsei, Corea del Sur); vacuna, a base de gen, VEGF-2, (Clínica y Fundación de Investigación Scripps, EE.UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EE.UU.); PX 478, (ProlX, EE.UU.); METASTATINA, (EntreMed, EE.UU.); troponina I, (Universidad de Harvard, EE.UU.); SU 6668, (SUGEN, EE.UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE.UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE.UU.); motuporamina C, (Universidad de British Columbia, Canadá); CDP 791, (Celltech Group, R.U.); atiprimod (pINN), (GlaxoSmithKline, R.U.); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EE.UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE.UU.); inhibidor del activador del plasminógeno de tipo urocinasa, (Dendreon, EE.UU.); oglufanida (pINN), (Melmotte, EE.UU.); inhibidores de HIF-1alfa, (Xenova, R.U.); CEP 5214, (Cephalon, EE.UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); angiocidina, (InKine, EE.UU.); A6, (Angstrom, EE.UU.); KR 31372, (Instituto de Investigación de Corea de Tecnología Química, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101, (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE.UU.); CP 564959, (OSI, EE.UU.); CP 547632, (Pfizer, EE.UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, R.U.); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de administración de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); anginex, (Universidad de Maastricht, Países Bajos, y Universidad de Minnesota, EE.UU.); ABT 510, (Abbott, EE.UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE.UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, EE.UU.); SU 11248, (Pfizer, EE.UU. y SUGEN EE.UU.); ABT 518, (Abbott, EE.UU.); YHI 6, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Hospital infantil de Boston, EE.UU. y EntreMed, EE.UU.); AcM, KDR, (ImClone Systems, EE.UU.); AcM, alfa5-beta1, (Protein Design, EE.UU.); inhibidor de cinasas KDR, (Celltech Group, R.U., y Johnson & Johnson, EE.UU.); GFB 116, (Universidad del Sur de Florida, EE.UU. y Universidad de Yale, EE.UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco de combretastatina A4, (Universidad del Estado de Arizona, EE.UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES 2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Universidad de Harvard, EE.UU., Takeda, Japón, y TAP, EE.UU.); AG 13925, (Agouron, EE.UU.); tetratiomolibdato, (Universidad de Michigan, EE.UU.); GCS 100, (Universidad del Estado de Wayne, EE.UU.) CV 247, (Ivy Medical, R.U.); CKD 732, (Chong Kun Dang, Corea del Sur); AcM, factor del crecimiento endotelial vascular, (Xenova, R.U.); irsogladina (INN), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis, Francia); WX 360, (Willex, Alemania); esqualamina (pINN), (Genaera, EE.UU.); RPI 4610, (Sirna, EE.UU.); terapia contra el cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa, (InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol, (Universidad de Emory, EE.UU.); ZK CDK, (Schering AG, Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561, (Novartis, Suiza, y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de VEGF, (Pharmacopeia, EE.UU.); antagonistas de VE-cadherina-2, (ImClone Systems, EE.UU.); vasostatina, (Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE.UU.); TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, EE.UU.); FLT 1 soluble truncado (receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular), (Merck & Co, EE.UU.); ligandos Tie-2, (Regeneron, EE.UU.); e inhibidor de trombospondina 1, (Fundación Allegheny de Investigación, Educación y Salud, EE.UU.).

Alternativamente, también pueden usarse los presentes compuestos en terapias conjuntas con otros agentes antineoplásicos, tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de cinasas incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de metaloproteasas de la matriz (MMP), inhibidores de COX-2 incluyendo inhibidores de celecoxib, AINE o  $\alpha_v\beta_3$ .

El compuesto que va a administrarse en combinación con AMG 706 puede formularse por separado del AMG 706 o formularse conjuntamente con el AMG 706 en una composición de la invención. Cuando AMG 706 se formula conjuntamente con un segundo fármaco, puede formularse el segundo fármaco en forma de liberación inmediata, de acción rápida, de liberación sostenida o de liberación dual.

En los documentos WO02/066470 y US 2003/0225106, se exponen procedimientos para preparar AMG 706.



Fórmula 1

**EJEMPLOS**

5 Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la presente invención pero no deben interpretarse como limitaciones.

Ejemplo 1

10 Se preparó principio activo de AMG 706 amorfo mediante el siguiente procedimiento de secado por pulverización. Se pesaron aproximadamente 1,5 gramos de AMG 706 cristalino y se transfirieron a un matraz Erlenmeyer de 250 ml y se disolvieron en 150 ml de agua desionizada. Se secó por pulverización la disolución en las siguientes condiciones:

Presión de atomización:	50 psi
Velocidad de flujo de secado de nitrógeno:	650 SLPM
Temperatura de entrada:	165°C
Temperatura de salida:	108°C
Velocidad de flujo de la disolución:	1 ml/min

Se realizó análisis de DSC, MDSC y XRPD con el material.

Ejemplo 2

15 Se preparó principio activo de AMG 706 amorfo mediante el siguiente procedimiento de liofilización. Se pesaron aproximadamente 3,5 gramos de AMG 706 cristalino y se transfirieron a una placa Petri grande y se disolvieron mediante la adición de 175 ml de agua desionizada. Se congeló la disolución usando un liofilizador FTS enfriando hasta -40°C a una velocidad de 2,5°C/min y manteniéndolo durante una hora y después ajustando el vacío a 15 mT. El ciclo de congelación consistió en una rampa de 2,5°C/min hasta -40°C y una retención de 60 min. Se conectó la bomba a vacío cuando la temperatura del condensador alcanzó los -40°C. El vacío de la cámara del método se estableció en 250 mT para iniciar el ciclo de secado. El ciclo de secado experimentó una rampa a 2,5°C/min. hasta una temperatura de estante de -40°C y se mantuvo durante 1240 min. con vacío fijado en 15 mT. La temperatura aumentó hasta 20°C en 20 1240 min. y se mantuvo durante otros 1000 min. en 15 mT. Se retiró la muestra tras 24 horas de secado.

Ejemplo 3

25 Se obtuvieron los datos de difracción de rayos de X de polvo (XRPD) de o bien un difractómetro de rayos X de Shimadzu (LabX XRD-6000, Shimadzu) o bien un difractómetro de rayos X de Philips (X'Pert Pro, PANalytical). La radiación era K $\alpha$  de Cu (40 kV, 40 mA) de XRD-6000 y se recogieron los datos mediante un detector proporcional a temperatura ambiente desde 2,5 hasta 40°C con tamaño de escalón de 0,02 grados; velocidad a 1,0 grados/min; y tiempo de recuento de 12 seg/escalón. La radiación era K $\alpha$  de Cu (45 kV, 40 mA) de X'pert Pro. En modo de barrido continuo, se recogieron los datos mediante un detector X'Celerator a temperatura ambiente desde 3 hasta 40°C con tamaño de escalón de 0,0084 grados y velocidad a 0,0005.

30 Los resultados de los análisis de XRPD de los materiales amorfos se muestran como bandas en las figuras 1 y 3. La aparición de picos compactos es indicativa de material amorfo mientras una falta de picos puntiagudos, más grandes en una banda indica una falta de cristalinidad.

La figura 1 muestra que el AMG 706 producido mediante secado por pulverización produce material amorfo sin material cristalino observable mediante XRPD.

La figura 3 muestra que cuando el AMG 706 se produce mediante liofilización, produce material amorfo sin material cristalino observable mediante XRPD.

La figura 5 muestra los picos asociados con AMG 706 cristalino observables mediante XRPD.

#### Ejemplo 4

### 5 **Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC)**

10 La propiedad térmica del material amorfo de AMG 706-21 se caracterizó con calorimetría diferencial de barrido o calorimetría diferencial de barrido modulada (Q100, TA Instrument). Para la calorimetría diferencial de barrido modulada, se pesaron muestras de aproximadamente 1 mg en unas cubetas de aluminio ondulado no cerradas herméticamente y se calentaron a 2°C/min con una amplitud de modulación de  $\pm 1,2^\circ\text{C}$  cada 60 segundos. Para la calorimetría diferencial de barrido, se pesaron muestras en unas cubetas de aluminio ondulado no cerradas herméticamente y se calentaron a 10°C/min.

15 La figura 2 muestra el termograma de DSC para el polvo secado por pulverización del ejemplo 1. Se observó un primer acontecimiento térmico significativo a aproximadamente 110°C, que representa una temperatura de transición vítrea indicativa de AMG 706 amorfo. Un pico exotérmico observado a 150-160°C concordaba con un acontecimiento de cristalización y representa la conversión de AMG 706 amorfo a un estado cristalino. Tal como se mostró por la presencia de un pico endotérmico, el AMG 706 cristalino resultante se fundió y se descompuso a aproximadamente 215°C. La figura 4 muestra el termograma de DSC para el AMG 706 cristalino convencional.

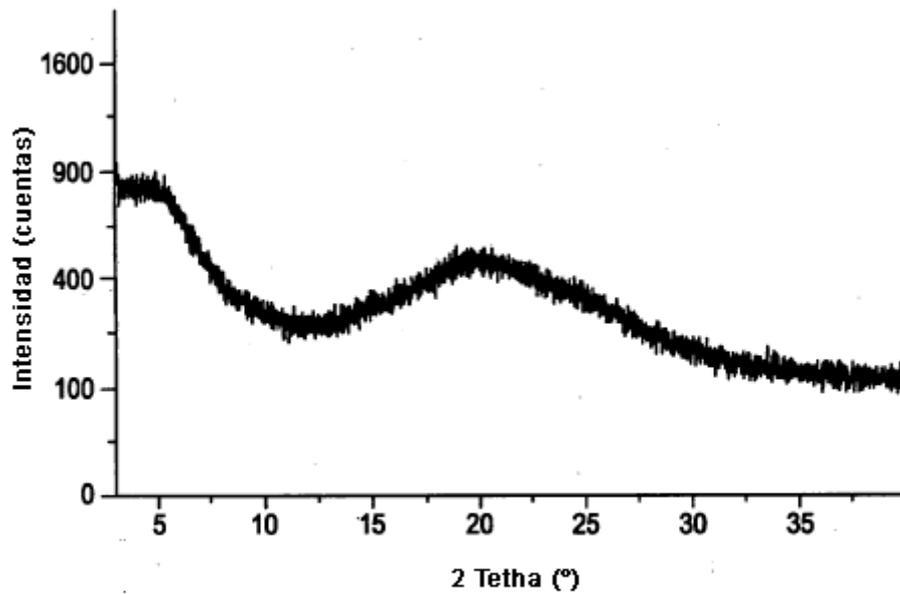
Aunque se ha descrito esta invención con respecto a realizaciones específicas, los detalles de estas realizaciones no deben interpretarse como limitaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para preparar una forma amorfa de AMG706, en el que la forma amorfa tiene una transición vítrea en termograma de DSC a aproximadamente 110°C, que comprende las etapas de:
  - a) preparar una disolución de AMG706 y agua; y
  - b) secar por pulverización la disolución o una etapa de liofilización sobre la disolución.
- 5 2. Procedimiento para preparar una forma amorfa de AMG706, en el que la forma amorfa tiene una exoterma en termograma de DSC de entre aproximadamente 150°C a aproximadamente 160°C, que comprende las etapas de:
  - a) preparar una disolución de AMG706 y agua; y
  - b) secar por pulverización la disolución o una etapa de liofilización sobre la disolución.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, que comprende secado por pulverización.
4. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, que comprende liofilización.
5. Procedimiento para preparar una forma amorfa de AMG706, en el que la forma amorfa tiene un análisis de difracción de rayos X de polvo de la figura 1, que comprende las etapas de:
  - a) preparar una disolución de AMG706 y agua; y
  - 15 b) secar por pulverización la disolución o una etapa de liofilización sobre la disolución.

**FIG. 1**

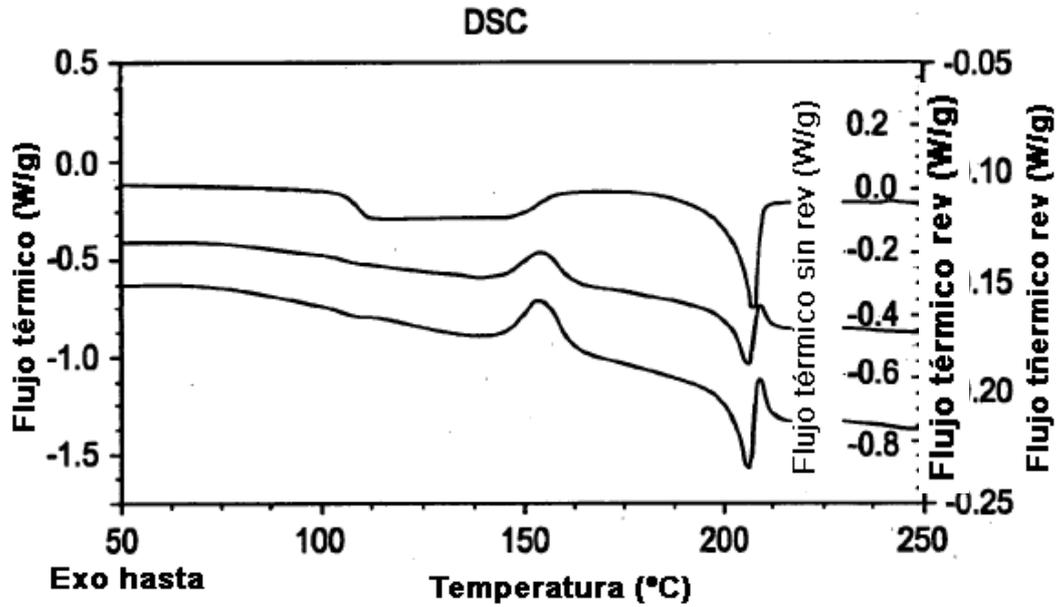
XRPD de forma amorfa de AMG 706 mediante el método de secado por pulverización



Nombre de archivo: Secado por pulverización de disolución en agua  
Longitud de onda: K-alfa1 de Cu (1,5405980A)  
Eje de barrido: Gonio  
Intervalo de barrido: 3,0000-40,0090  
Tamaño de escalón: 0,0084  
Tiempo/escalón: 15,240  
Modo de barrido: Continuo  
Velocidad de barrido: 0,0005  
Empresa: Amgen Inc (Thousand Oaks)

**FIG. 2**

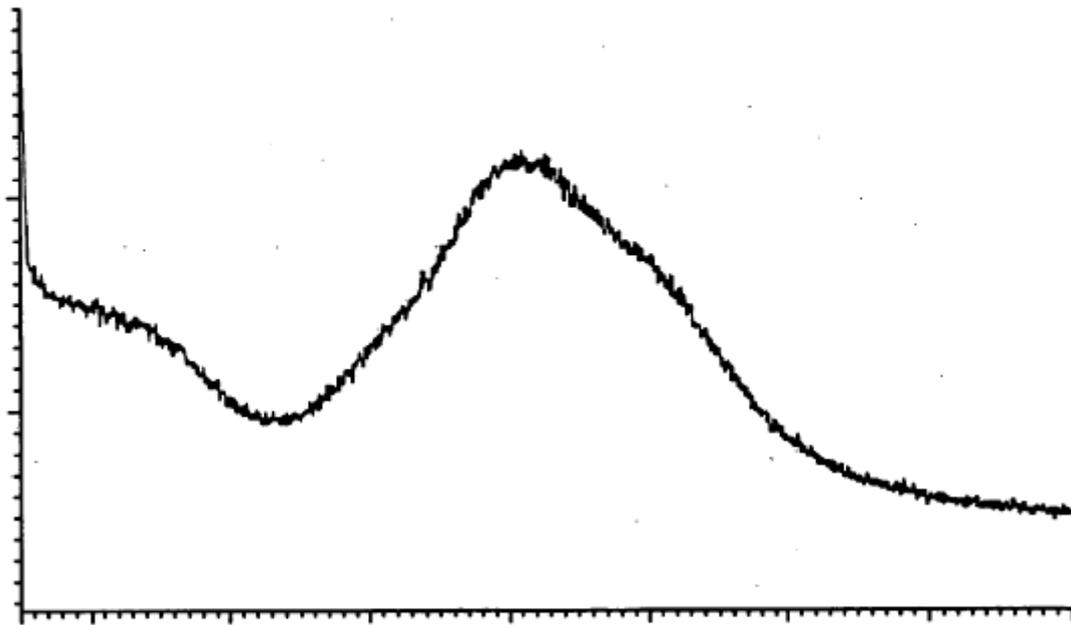
MDSC de forma amorfa de AMG 706 mediante el método de secado por pulverización



**Muestra: MDSC**  
**Tamaño: 1,0000 mg**  
**Método: Rampa a 10C/min. desde 25-2**  
**Instrumento: DSC Q100 V8.1 Build 261**

### FIG. 3

XRPD de forma amorfa de AMG 706 del método de liofilización

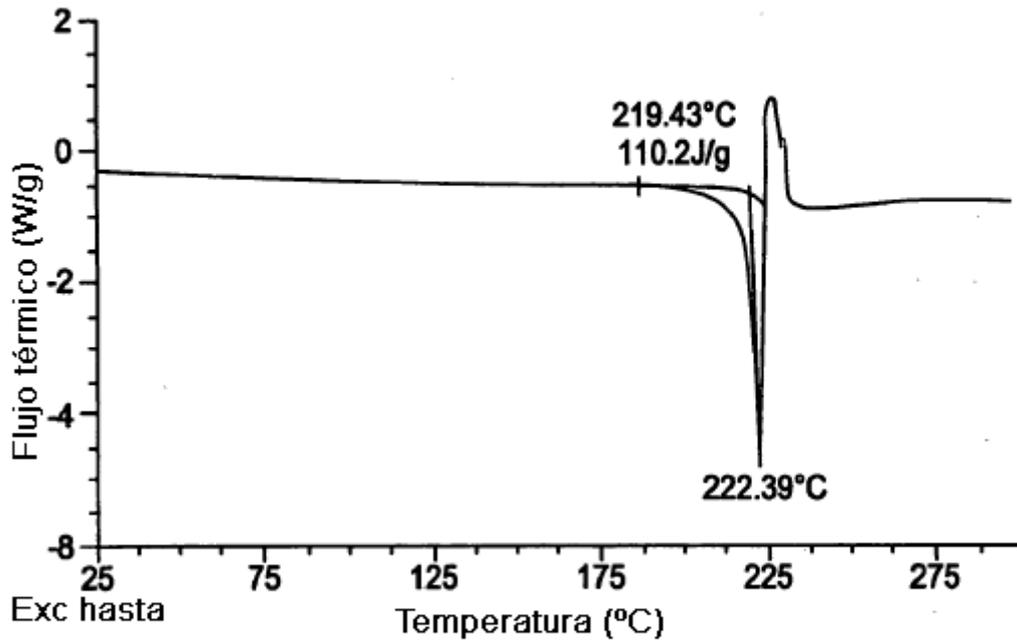


Tubo de rayos X: Cu(1,54060 Å) Tensión: 40,0 kV Corriente: 40,0 mA  
Intervalo de barrido: 2,5000 <-> 40,000 grados Tamaño de escalón: 0,0200 grados  
Tiempo de recuento: 12,00 seg. Ranura DS: 1,00 grados SS 1,00 grados RS: 0,30 mm

# FIG.4

DSC de AMG 706, Instrumento: Q100

DSC



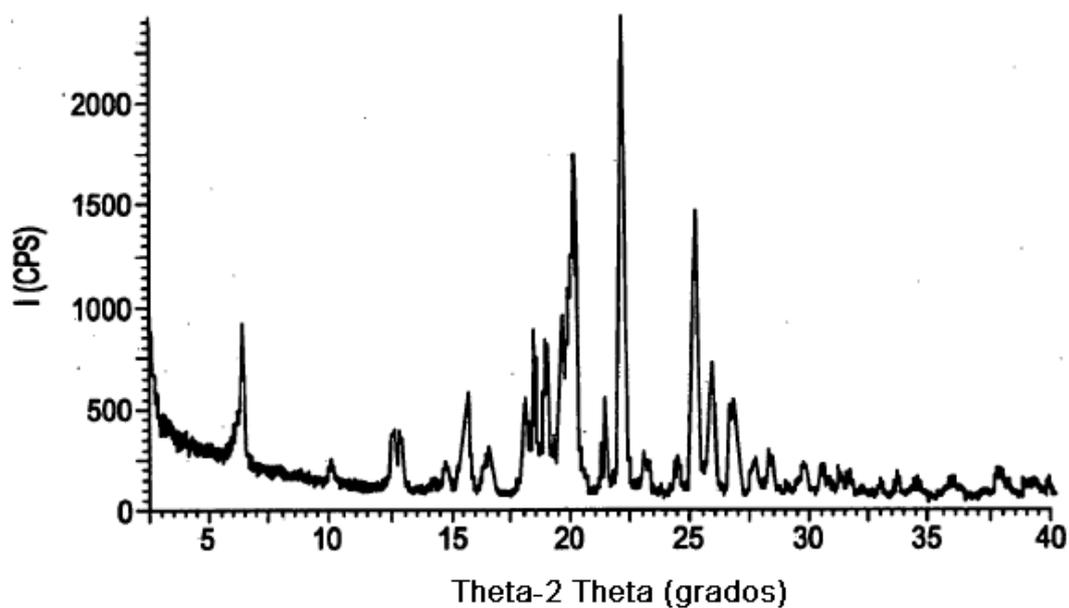
Muestra: AMG 706

Tamaño: 1,6810 mg

Instrumento: DSC Q100 V6.2 Build 208

## FIG. 5

XRPD de AMG 706, Instrumento: Shimadzu



Estado

Tubo de rayos X: Cu(1,54060 Å) Tensión: 40,0 kV Corriente: 40,0 mA

Intervalo de barrido: 2,5000 <-> 40,0000 grados Tamaño de escalón: 0,0200 grados

Tiempo de recuento: 1,20 seg. Ranura DS: 1,00 grados SS: 0,30 mm