

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 999**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4743 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2011 E 11728451 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2579855**

54 Título: **Dispersiones sólidas que contienen inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

09.06.2010 US 352862 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.12.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau , BS**

72 Inventor/es:

**MILLER, JONATHAN;
GOKHALE, RAJEEV;
SCHMITT, ERIC, A.;
GAO, YI;
LAFONTAINE, JUSTIN y
DIAS, LLOYD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 999 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

Dispersiones sólidas que contienen inhibidores de cinasas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispersiones sólidas que contienen compuestos que inhiben las proteínas cinasas, a formas farmacéuticas que contienen dichas dispersiones, a procesos para preparar tales dispersiones y a formas farmacéuticas y métodos para utilizarlas en el tratamiento de enfermedades.

10

Antecedentes de la invención

La mitosis es un proceso mediante el cual una copia completa de un genoma duplicado es segregada por el aparato microtubular en forma de huso en dos células hijas. Se ha encontrado que las aurora cinasas, reguladoras mitóticas clave necesarias para la estabilidad del genoma, se sobreexpresan en tumores humanos. Por lo tanto, existe la necesidad en el área terapéutica de compuestos que inhiban las aurora cinasas, de composiciones que contengan dichos inhibidores y de métodos para tratar enfermedades durante las cuales las aurora cinasas no están reguladas o se sobreexpresan.

15

La fosforilación reversible de las proteínas es uno de los principales mecanismos bioquímicos que median la señalización de las células eucariotas. Esta reacción es catalizada por proteínas cinasas que transfieren el grupo g-fosfato del ATP a grupos hidroxilo en las proteínas diana. Existen 518 enzimas de ese tipo en el genoma humano, de las cuales ~ 90 catalizan selectivamente la fosforilación de grupos hidroxilo de la tirosina. Las tirosina cinasas citosólicas residen intracelularmente mientras que los receptores tirosina cinasas (RTK) poseen tanto dominio extracelular como intracelular y actúan como receptores de la superficie celular que atraviesan la membrana. Como tales, los RTK median las respuestas celulares a las señales del medio ambiente y facilitan una amplia gama de procesos celulares como la proliferación, la migración y la supervivencia.

20

Las vías de señalización de los RTK son normalmente muy reguladas, sin embargo se ha demostrado que su sobreactivación promueve la multiplicación, la supervivencia y la metástasis de células cancerosas. La señalización no regulada de los RTK se produce a través de la sobreexpresión o mutación del gen y se ha correlacionado con el avance de diversos tipos de cáncer humanos.

30

La familia de receptores del VEGF (VEGFR) consta de tres RTK, KDR (receptor con dominio inserto cinasa; VEGFR2), FLT1 (tirosina cinasa similar a Fms; VEGFR1) y FLT4 (VEGFR3). Estos receptores median la función biológica de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A, -B, -C, -D, -E y el factor de crecimiento placentario (PIGF)), una familia de glucoproteínas homodiméricas que unen a los receptores del VEGF con diferentes afinidades.

35

KDR es el principal mediador de los efectos mitógenos, angiogénicos y de aumento de la permeabilidad de VEGF-A, denominado en lo sucesivo VEGF. Muchos tipos de células diferentes son capaces de producir VEGF, aunque su actividad biológica es limitada predominantemente a la vasculatura por medio de la expresión selectiva de KDR en la célula endotelial. No en vano, el eje VEGF/KDR es un mediador primario de la angiogénesis, el medio por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes.

40

FLT1 se une a VEGF, VEGF-B y el factor de crecimiento placentario. FLT1 se expresa en la superficie de las células del músculo liso, los monocitos y las células madre hematopoyéticas además de en las células endoteliales. La activación de la señalización de FLT1 resulta en la movilización de células progenitoras endoteliales derivadas de la médula que son incorporadas a los tumores donde contribuyen a la formación de nuevos vasos sanguíneos.

50

FLT4 interviene en la señalización de VEGF-C y VEGF-D, que median la formación de vasos linfáticos asociados a tumores (linfangiogénesis). Los vasos linfáticos son una de las rutas por las cuales las células cancerosas se propagan desde los tumores sólidos durante la metástasis. La familia de receptores de PDGF (PDGFR) consta de cinco RTK, PDGFR-a y -b, CSF1R, KIT y FLT3.

55

CSF-1R es codificado por el homólogo celular del oncogén retroviral v-fms y es un importante regulador del desarrollo de los macrófagos. Los macrófagos son componentes frecuentes del estroma tumoral y se ha demostrado que modifican la matriz extracelular de una manera beneficiosa para el crecimiento tumoral y la metástasis.

60

KIT es expresado por las células progenitoras hematopoyéticas, los mastocitos, las células germinativas y las células marcapaso del intestino (células intersticiales de Cajal). Contribuye al avance del tumor por dos mecanismos generales a saber, estimulación autocrina por su ligando, factor de las células madre (SCF) y a través de mutaciones que resultan en la actividad de la cinasa independiente del ligando.

FLT3 se expresa normalmente en células madre hematopoyéticas en las que su interacción con el ligando FLT3 (FL) estimula la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células madre. Además de ser sobreexpresado en diversas células de la leucemia, FLT3 está mutado con frecuencia en las neoplasias hematológicas; en las que aproximadamente un tercio de los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) albergan mutaciones activantes.

Por lo tanto, es deseable la identificación de compuestos pequeños eficaces que inhiban específicamente la transducción de la señal y la proliferación celular modulando la actividad de las tirosina cinasas para regular y modular la proliferación, la diferenciación o el metabolismo celulares anómalos o inadecuados. En particular, sería beneficioso la identificación de métodos y compuestos que inhiban específicamente la función de una tirosina cinasa que es esencial para los procesos angiogénicos o la formación de hiperpermeabilidad vascular que conduce a edema, ascitis, derrames, exudados y extravasación macromolecular y deposición de la matriz así como a trastornos asociados.

Se han identificado compuestos que inhiben las proteínas cinasas como Aurora-cinasas y las familias de las cinasas VEGFR y PDGFR. Estos compuestos y métodos para prepararlos, se dan a conocer en la publicación de la patente de Estados Unidos N° 2007-0155776 A1 (en lo sucesivo la publicación '776) y la solicitud de patente de Estados Unidos N° 12/632183 (en lo sucesivo "la solicitud 183").

La muy baja solubilidad acuosa de los compuestos, por ejemplo, de los de la solicitud '183 plantea desafíos para el formulador, especialmente donde existe la necesidad de mantener una biodisponibilidad oral aceptable, que depende fuertemente de la solubilidad en el medio acuoso del tubo gastrointestinal. Se han propuesto diversas soluciones al desafío de la baja biodisponibilidad oral. Por ejemplo, Sharma & Joshi (2007) Asian Journal of Pharmaceutics 1(1):9-19 examinan diversas estrategias de aumento de la solubilidad en la preparación de dispersiones sólidas. Se describe un método de evaporación del solvente para preparar dispersiones sólidas en este documento, que menciona como ejemplo una dispersión sólida de etoricoxib, preparada mediante un proceso que incluye disolver polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP o povidona) y el principio activo en 2-propanol.

Sería sumamente deseable para aumentar la utilidad clínica de un inhibidor de las proteínas cinasas, por ejemplo como un antineoplásico en pacientes con cáncer, una forma farmacéutica sólida con biodisponibilidad oral aceptable. Dicha forma farmacéutica y un régimen para su administración oral, representarían un importante avance en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, y permitirían más fácilmente terapias de combinación con otros antineoplásicos.

Resumen de la invención

Se proporciona un producto en dispersión sólida que contiene N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales, al menos un ácido elegido del grupo constituido por ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico y ácido tartárico, al menos un portador polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable. Se proporciona además un producto en dispersión sólida que contiene N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, al menos un ácido elegido del grupo constituido por ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico y ácido tartárico, al menos un portador polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona además una forma farmacéutica sólida que se puede administrar por vía oral que contiene dicho producto en dispersión sólida, opcionalmente junto con uno o más excipientes adicionales.

Asimismo se proporciona también un proceso para preparar un producto en dispersión sólida como la descrita antes. Este proceso comprende:

(a) formar una solución que contenga (i) N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales, (ii) un ácido farmacéuticamente aceptable, (iii) al menos un portador polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable, (iv) al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable y (v) al menos un solvente adecuado; y

(b) eliminar el al menos un solvente para proporcionar una dispersión sólida que contenga el al menos un portador polimérico, el al menos un surfactante, el al menos un ácido, y que tenga N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea dispersada en ella en forma esencialmente no cristalina.

Asimismo se proporciona además una dispersión sólida preparada mediante el proceso descrito antes.

También se proporciona además un método para tratar el cáncer que comprende la administración oral a un sujeto que tiene la enfermedad de una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida como la descrita antes, o una o más formas farmacéuticas sólidas que contengan una dispersión de ese tipo.

Además se proporciona un producto en dispersión sólida que contiene un inhibidor de las cinasas, al menos un portador polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable, y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, donde la dispersión sólida (a) permanece amorfa durante al menos 1 mes en condiciones de almacenamiento abierto a 25 °C y 75% de HR y (b) tiene una temperatura de transición vítrea a 75% de HR menor o igual a 15 °C. Preferentemente, el inhibidor de las cinasas es N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otras realizaciones de la invención, que incluyen aspectos más particulares que los provistos antes, se encontrarán en, o serán evidentes a partir de, la descripción detallada siguiente.

Descripción detallada

Una dispersión sólida de conformidad con la presente divulgación que contiene N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una forma esencialmente amorfa o no cristalina, que es generalmente más soluble que la forma cristalina. La expresión "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen partículas pequeñas en estado sólido de una fase dispersada en otra fase en estado sólido. Más particularmente, las dispersiones sólidas de la presente invención contienen N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea dispersada en un portador inerte.

Una "forma amorfa" se refiere a una partícula sin estructura definida, es decir, que carece de estructura cristalina.

La expresión "esencialmente no cristalina" significa que no se observa más de 5%, por ejemplo no más de 2%, o no más de aproximadamente 1% de cristalinidad mediante análisis de difracción de rayos X. En una realización particular, se observa cristalinidad no detectable por uno o ambos métodos de análisis: difracción de rayos X o microscopía de polarización.

N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, incluidas sus sales, tiene generalmente muy baja solubilidad en agua, por ejemplo menos de 100 µg/ml, en la mayoría de los casos menos de 30 µg/ml. La presente invención puede ser especialmente ventajosa para fármacos que sean esencialmente insolubles en agua, es decir, que tengan una solubilidad menor de aproximadamente 10 µg/ml, dado que un proceso de la invención aumenta la solubilidad aparente de un principio activo poco soluble de ese tipo. Los ejemplos de dichos principios activos son, por ejemplo, fármacos clase IV del Sistema de Clasificación de productos Biofarmacéuticos (BCS) que se caracterizan por baja solubilidad y baja permeabilidad (véase "Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system", Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro para la Evaluación y la Investigación de Medicamentos (CDER) Agosto de 2000). Se reconocerá que la solubilidad acuosa de muchos compuestos depende del pH; en el caso de dichos compuestos la solubilidad de interés en este documento es a un pH fisiológicamente pertinente, por ejemplo un pH entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8. Por lo tanto, en diversas realizaciones, el fármaco tiene una solubilidad en agua, al menos en un punto en un intervalo de pH entre aproximadamente 1 y aproximadamente 8, menor de aproximadamente 100 µg/ml, por ejemplo menor de aproximadamente 30 µg/ml, o menor de aproximadamente 10 µg/ml. A título ilustrativo, N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea tiene una solubilidad en agua menor de 30 ng/ml a pH 7.4.

Las dispersiones sólidas de la presente invención contienen como principio activo N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente también pueden contener un segundo principio activo, por ejemplo un agente terapéutico útil en terapia de combinación como se indica más adelante.

El principio activo N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para usar en esta invención puede ser cristalino o amorfo cuando no está dispersado. El principio activo N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea para usar en esta invención puede estar en forma de sal o como una base libre.

Por ejemplo, el principio activo N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea puede formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido son las derivadas de la reacción de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea con un ácido. Por ejemplo, las sales como acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacetato, trifluoroacetato, para-

toluenosulfonato y undecanoato de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea se pueden usar en una dispersión sólida de la invención.

5 N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea se prepara, ilustrativamente, como se describe en el ejemplo 1 de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 12/632183 citada antes, cuya divulgación completa se incorpora por referencia en este documento.

10 N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea está presente en una dispersión sólida de la invención en una cantidad que puede ser terapéuticamente eficaz cuando la composición se administra a un sujeto que la necesita según un régimen apropiado. Las cantidades de dosificación se expresan aquí como cantidades de equivalente del compuesto precursor (equivalente de base libre) salvo que el contexto exija lo contrario. Habitualmente, una dosis unitaria (la cantidad administrada en una sola vez), que se puede administrar con una frecuencia adecuada, por ej., entre dos veces al día y una vez por semana, es de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg, dependiendo del compuesto en cuestión. Cuando la frecuencia de administración es de una vez por día (q.d.), la dosis unitaria y la dosis diaria son la misma. A título ilustrativo, la dosis unitaria es habitualmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 mg, más habitualmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo de aproximadamente 50, de aproximadamente 100, de aproximadamente 150, de aproximadamente 200, de aproximadamente 250, de aproximadamente 300, de aproximadamente 350, de aproximadamente 400, de aproximadamente 450 o de aproximadamente 500 mg. Cuando la forma farmacéutica consiste en una cápsula que encierra la dispersión sólida, se puede administrar una dosis unitaria en una sola cápsula o en varias cápsulas, más habitualmente en 1 a aproximadamente 10 cápsulas.

25 Cuando mayor sea la dosis unitaria, más deseable se vuelve preparar una dispersión sólida que tenga una concentración relativamente alta del fármaco. Generalmente, la concentración de fármaco en la dispersión sólida es de al menos aproximadamente 1%, por ej., entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50%, en peso de equivalente de base libre, pero son aceptables o factibles concentraciones menores o mayores en casos específicos. La concentración de fármaco en diversas realizaciones es al menos de aproximadamente 1%, por ej., entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40%, o al menos de aproximadamente 5%, por ej., entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15%, o de aproximadamente 8%, por ej., entre aproximadamente 8% y aproximadamente 12% en peso de equivalente de base libre.

30 El producto en dispersión sólida de la invención contiene al menos un ácido. El al menos un ácido se elige del grupo constituido por ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico y ácido malónico. En una realización preferida, el al menos un ácido es ácido cítrico.

35 El al menos un ácido constituye generalmente en total entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 10 equivalentes con respecto a N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, por ej., aproximadamente 0.1 o más, aproximadamente 0.5 o más, aproximadamente 1 o más, aproximadamente 2 o más, o aproximadamente 5 o más equivalentes.

40 El principal componente de la matriz de un producto en dispersión sólida es un polímero hidrófilo o soluble en agua al menos en una parte de la escala de pH, más particularmente a un pH que exista en el tubo gastrointestinal (GI), o una combinación de dichos polímeros. Un polímero o una mezcla de polímeros útiles del presente documento son sólidos a temperatura ambiente y, en aras de la buena estabilidad en el almacenamiento en un intervalo de temperaturas, deben permanecer sólidos incluso a las temperaturas más altas experimentadas habitualmente durante el almacenamiento, el transporte y la manipulación del producto. Una propiedad útil de un polímero que determina su utilidad en esta invención es por lo tanto su temperatura de transición vítrea (T_g). Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, pero no exclusivamente, los que tienen una T_g de al menos aproximadamente 50 °C, más particularmente entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 180 °C. Se describen métodos para determinar los valores de T_g de polímeros orgánicos por ejemplo en Sperling, ed. (1992) Introduction To Physical Polymer Science, 2da edición, John Wiley & Sons, Inc.

Los ejemplos no limitantes de portadores poliméricos útiles en esta invención incluyen:

- 55
- homopolímeros y copolímeros de N-vinillactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, por ej., el homopolímero polivinilpirrolidona (PVP o povidona, por ej., Kollidon® 12 PF o sus equivalentes, Kollidon® 17 PF o sus equivalentes, Kollidon® 25 o sus equivalentes, Kollidon® 30 o sus equivalentes, Kollidon® 90 F o sus equivalentes) y copolímeros como los que contienen monómeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo (copovidona) o N-vinilpirrolidona y propionato de vinilo;
- 60
- ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa, etilcelulosa, (hidroxialquil)celulosas como hidroxipropilcelulosa, (hidroxialquil)alquil-celulosas como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC o hipromelosa, por ej., Methocel™ E3 o sus equivalentes, Methocel™ E5 o sus equivalentes, Methocel™ E6 o sus equivalentes, Methocel™ E15 o sus equivalentes, Methocel™ K3 o sus equivalentes), ftalatos y succinatos de celulosa como

acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS);

- óxidos de polialquileo de alto peso molecular como óxido de polietileno, óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (poloxámeros);
- 5 • poliacrilatos y polimetacrilatos como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo) y poli(metacrilatos de hidroxialquilo);
- poliacrilamidas;
- 10 • polímeros de acetato de vinilo como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (también denominado "alcohol polivinílico" parcialmente saponificado) y alcohol polivinílico;

oligo - y polisacáridos como carragenanos, galactomananos y goma xantano; y mezclas de dos o más de éstos.

- 15 En una realización, la matriz de la dispersión sólida contiene uno o más portadores poliméricos elegidos del grupo constituido por polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas. Un ejemplo particular de copovidona útil es una que contiene aproximadamente 60% de N-vinilpirrolidona y aproximadamente 40% de monómeros de acetato de vinilo. Un ejemplo particular de povidona útil es una con un valor de K (una medida de la viscosidad de una solución acuosa de la povidona) de aproximadamente 30.

- 20 Uno o más portadores poliméricos constituyen generalmente en total entre aproximadamente 20% y aproximadamente 90%, por ejemplo entre aproximadamente 40% y aproximadamente 85%, en peso de la dispersión sólida.

- 25 Luego de la administración oral y la exposición a los líquidos gastrointestinales, se cree, sin querer adherir a ninguna teoría, que a través de la interacción entre el portador polimérico y un componente surfactante de la dispersión sólida, se puede proporcionar una velocidad de liberación y una inhibición de la cristalización o la recristalización del principio activo adecuadas, permitiendo no obstante la bioabsorción.

- 30 Son particularmente útiles como surfactantes para la invención los surfactantes no iónicos farmacéuticamente aceptables, especialmente los que tienen un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) entre aproximadamente 12 y aproximadamente 18, por ejemplo entre aproximadamente 13 y aproximadamente 17, entre aproximadamente 14 y aproximadamente 16. El sistema de HLB (véase Fiedler (2002) Encyclopedia of Excipients, 5ª edición, Aulendorf ECV-Editio-Cantor-Verlag) atribuye valores numéricos a los surfactantes, recibiendo las sustancias lipófilas menores valores de HLB y las sustancias hidrófilas mayores valores de HLB.

35 Los ejemplos no limitantes de surfactantes no iónicos para la invención incluyen:

- 40 • derivados polioxietilenados del aceite de ricino como aceite de ricino PEG-35 (por ej., Cremophor® de EL o BASF Corp. o un producto equivalente), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (por ej., Cremophor® RH40 o un producto equivalente) y aceite de ricino hidrogenado PEG-60 (por ej., Cremophor® RH 60 o un producto equivalente);
- 45 • monoésteres de ácidos grasos de sorbitán, por ejemplo monooleato de sorbitán (por ej., Span® 80 o un producto equivalente), monoestearato de sorbitán (por ej., Span® 60 o un producto equivalente), monopalmitato de sorbitán (por ej., Span® 40 o un producto equivalente) y monolaurato de sorbitán (por ej., Span® 20 o un producto equivalente);
- 50 • monoésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán (polisorbatos) como monooleato de PEG-20 sorbitán (polisorbato 80, por ej., Tween® 80 o un producto equivalente) monoestearato de PEG-20 sorbitán (polisorbato 60, por ej., Tween® 60 o un producto equivalente), monopalmitato de PEG-20 sorbitán (polisorbato 40, por ej., Tween® 40 un producto equivalente), o monolaurato de PEG-20 sorbitán (polisorbato 20, por ej., Tween™ 20 o un producto equivalente);
- poloxámeros como poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 388 o poloxámero 407;
- glicéridos de polietilenglicol compuestos por mono-, di- y triglicéridos y mono- y diésteres de polietilenglicol (por ej. Gelucire® 44/14 o un producto equivalente y Gelucire® 50/13 o un producto equivalente)
- 55 • succinato de α -tocoferil polietilenglicol (TPGS o succinato de vitamina E polietilenglicol, véase U.S. National Formulary);

y mezclas de dos o más de éstos.

Uno o más surfactantes constituyen generalmente en total entre aproximadamente 2% y aproximadamente 40%, por ejemplo entre aproximadamente 5% y aproximadamente 30%, en peso de la dispersión sólida.

Las dispersiones sólidas de la presente invención son estables, es decir, la dispersión sólida permanece amorfa. Es fundamental que las dispersiones sólidas amorfas no cambien su forma con el paso del tiempo y afecten potencialmente el comportamiento del producto farmacéutico. Por lo tanto, en otra realización se proporciona un producto en dispersión sólida que contiene un inhibidor de las cinasas, al menos un portador polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable, y al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable, donde la dispersión sólida (a) permanece amorfa durante al menos 1 mes en condiciones de almacenamiento abierto a 25 °C y 75% de HR y (b) tiene una temperatura de transición vítrea a 75% de HR menor o igual a 15 °C. Preferentemente, el inhibidor de las cinasas es N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una forma farmacéutica de la invención puede consistir en, o constar esencialmente de, una dispersión sólida como la descrita antes. Sin embargo, en algunas realizaciones una forma farmacéutica contiene otros excipientes y requiere un procesamiento adicional de la dispersión sólida. Por ejemplo, la dispersión sólida se puede moler para obtener un polvo y rellenar con éste una cápsula o moldearlo o comprimirlo para obtener un comprimido, con excipientes adicionales como los utilizados convencionalmente en formas farmacéuticas de ese tipo.

Por lo tanto las formas farmacéuticas sólidas administrables por vía oral de la invención incluyen, pero no exclusivamente, cápsulas, grageas, gránulos, pastillas, polvos y comprimidos. Los excipientes utilizados comúnmente para formular dichas formas farmacéuticas incluyen materiales encapsulantes o aditivos de formulación como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, cargas, rellenos, saborizantes, humectantes, lubricantes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes y sus mezclas. Los ejemplos de excipientes específicos incluyen agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, acetato de etilo, carbonato de etilo, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, gelatina, aceite de maíz, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, propilenglicol, talco, tragacanto, agua, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, laurilsulfato de sodio, sales de fosfato de sodio, aceite de soja, sacarosa, tetrahidrofurfuro y sus mezclas.

En una realización, la forma farmacéutica sólida administrable por vía oral de la invención es un comprimido que contiene polvo de una dispersión sólida, relleno, desintegrante, deslizante y lubricante. En otra realización el comprimido contiene 50% en peso del polvo de la dispersión sólida.

Un proceso para preparar una dispersión sólida como la descrita antes comprende formar una solución que contenga N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales, el ácido, el portador polimérico y el surfactante en al menos un solvente adecuado; y eliminar el solvente para proporcionar la dispersión sólida.

Alternativamente, un proceso para preparar una dispersión sólida como la descrita antes comprende formar una solución que contenga N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales, el portador polimérico y el surfactante en al menos un solvente adecuado; y eliminar el solvente para proporcionar la dispersión sólida.

Aún en otra realización, un proceso para preparar una dispersión sólida como la descrita antes comprende formar una solución que contenga N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, el ácido, el portador polimérico y el surfactante en al menos un solvente adecuado; y eliminar el solvente para proporcionar la dispersión sólida.

En el paso de formación, los diversos componentes se pueden agregar en cualquier orden. Por ejemplo, cada ingrediente se puede agregar al solvente por separado y después disolverlo en él. Alternativamente, el portador polimérico y/o el surfactante se pueden mezclar previamente con la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, y después agregar la mezcla resultante al solvente o agregar el solvente a la mezcla resultante. Alternativamente, la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea y el ácido se pueden agregar al al menos un solvente, y después agregar el portador polimérico y el surfactante.

En principio se puede usar cualquier solvente siempre que sea eficaz para disolver el principio activo, el portador polimérico y el surfactante. Los ejemplos no limitantes de solventes que pueden ser útiles incluyen metanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano, agua y sus mezclas. En una realización preferida, se usa una combinación de un solvente acuoso y un solvente orgánico miscible con agua. Preferentemente, los componentes se disuelven en una mezcla de agua y acetona o en una mezcla de agua y tetrahidrofurano.

La eliminación del solvente se puede llevar a cabo utilizando calor, vacío o una combinación de ambos. Si se usa calor, se prefiere generalmente evitar exceder la temperatura de transición vítrea (t_g) de la matriz polimérica. Para la mayoría de los propósitos, se encontrará que es adecuado calentar a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C, por ejemplo entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 75 °C. Después de la eliminación del solvente, el producto resultante se enfría (si fuera necesario) hasta temperatura ambiente.

Otros detalles del proceso se pueden encontrar en los procesos ilustrativos del Ejemplo 1 siguiente.

Las expresiones "administrable por vía oral", "administración oral" y "administrado por vía oral" en este documento se refieren a la administración a un sujeto por vía oral (p.o.), es decir, administración en la que la composición se ingiere inmediatamente, por ejemplo con ayuda de un volumen adecuado de agua u otro líquido potable. La "administración oral" se distingue en este documento de la administración intraoral, por ej., la administración sublingual o bucal o la administración tópica a tejidos intraorales como los tejidos periodontales, que no implican la ingestión inmediata de la composición.

La invención proporciona una dispersión sólida o forma farmacéutica que tiene una bioabsorción aceptable cuando se administra por vía oral. Dicha bioabsorción se puede evidenciar, por ejemplo, mediante el perfil farmacocinético (PK) de la dispersión sólida o la forma farmacéutica, más particularmente por la $C_{m\acute{a}x}$ o AUC, por ejemplo AUC_{0-24} o $AUC_{0-\infty}$ a una dosis particular o en un rango de dosis. A título ilustrativo, la biodisponibilidad se puede expresar como un porcentaje, por ejemplo mediante el parámetro F, que computa la AUC para la administración oral de una composición de prueba como un porcentaje de la AUC para la administración intravenosa (i.v.) del fármaco en un solvente adecuado, teniendo en cuenta cualquier diferencia entre las dosis oral e intravenosa.

La biodisponibilidad se puede determinar por estudios farmacocinéticos en seres humanos o en cualquier especie modelo adecuada. Para los propósitos presentes, un modelo de perro, como se describe ilustrativamente en el ejemplo 2, más adelante, es generalmente adecuado. En diversas realizaciones ilustrativas, en las que el fármaco es N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, las composiciones de la invención tienen una biodisponibilidad oral de al menos aproximadamente 15%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25% o al menos aproximadamente 30%, igual o mayor de 50%, en un modelo de perro, cuando se administran en una dosis única entre aproximadamente 2.5 y aproximadamente 50 mg/kg a animales en ayunas o alimentados.

Las composiciones abarcadas por este documento, incluidas las composiciones descritas en general o con especificidad, son útiles para la administración por vía oral de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea a un sujeto. En consecuencia, un método de la invención para la administración de dicho fármaco a un sujeto consiste en administrar por vía oral una composición como la descrita antes.

El sujeto puede ser humano o no humano (por ejemplo, un animal de granja, de zoológico, de trabajo o compañía o un animal de laboratorio utilizado como modelo) pero en una realización importante el sujeto es un paciente humano que necesita el fármaco, por ejemplo, para tratar el cáncer. Un sujeto humano puede ser un hombre o una mujer de cualquier edad, pero generalmente es un adulto.

La composición se administra normalmente en una cantidad que proporciona una dosis diaria terapéuticamente eficaz del fármaco. La expresión "dosis diaria" significa la cantidad de fármaco administrada por día, independientemente de la frecuencia de administración. Por ejemplo, si el sujeto recibe una dosis unitaria de 150 mg dos veces al día, la dosis diaria es de 300 mg. El uso de la expresión "dosis diaria" se entenderá que no implica que la cantidad de dosificación especificada se administra necesariamente una vez al día. Sin embargo, en una realización particular la frecuencia de dosificación es una vez al día (q.d.) y la dosis diaria y la dosis unitaria en esta realización son la misma.

Qué es lo que constituye una dosis terapéuticamente eficaz depende del compuesto particular, el sujeto (teniendo en cuenta la especie y el peso corporal del mismo), la enfermedad (por ej., el tipo particular de cáncer) a ser tratada, la etapa o la gravedad de la enfermedad, la tolerancia individual del compuesto por parte del sujeto, si el compuesto se administra como monoterapia o en combinación con uno o más de otros fármacos, por ejemplo, otros antineoplásicos para el tratamiento del cáncer, y de otros factores. Por lo tanto la dosis diaria puede variar dentro de amplios márgenes, por ejemplo entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1000 mg. Dosis diarias mayores o menores pueden ser adecuadas en situaciones específicas. Se entenderá que la mención en este documento de una dosis "terapéuticamente eficaz" no requiere necesariamente que el fármaco sea terapéuticamente eficaz si sólo se administra una única dosis; habitualmente la eficacia terapéutica depende de la composición que se va a administrar repetidamente según un régimen que implica una frecuencia y una duración de la administración apropiadas. Se prefiere fuertemente que, la dosis diaria elegida sea suficiente para proporcionar un beneficio en términos de tratamiento del cáncer, pero no debe ser suficiente para provocar un efecto secundario adverso en un grado inaceptable o intolerable. Una dosis terapéuticamente eficaz adecuada puede ser elegida por el médico sin

experimentación indebida basándose en la divulgación de este documento y en la bibliografía citada aquí, teniendo en cuenta factores como los mencionados antes. El médico puede, por ejemplo, iniciar una tanda de terapia en un enfermo de cáncer con una dosis diaria relativamente baja y evaluar la dosis en ascenso durante un período de días o semanas, para reducir el riesgo de efectos secundarios adversos.

5 A título ilustrativo, las dosis adecuadas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea son generalmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 1000 mg/día, más generalmente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg/día o entre aproximadamente 200 y aproximadamente 400 mg/día, por ejemplo de aproximadamente 50, de aproximadamente 100, de aproximadamente 150, de aproximadamente 200, de aproximadamente 250, de aproximadamente 300, de aproximadamente 350, de aproximadamente 400, de aproximadamente 450 o de aproximadamente 500 mg/día, administradas en un intervalo de dosificación promedio de 3 a 10 días, o de alrededor de 4 a 8 días, o de alrededor de 7 días

15 Cuando la composición está en forma de una cápsula, una a una pequeña cantidad de cápsulas pueden ser ingeridas enteras, habitualmente con ayuda de agua u otro líquido bebible para facilitar el proceso de ingestión. Los materiales adecuados para las cubiertas de las cápsulas incluyen, pero no exclusivamente, gelatina (en forma de cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina elástica blanda), almidón, carragenina y HPMC.

20 Como se cree que las composiciones de la presente invención son mínimamente afectadas por los alimentos, la administración de acuerdo con la presente realización puede ser con o sin alimentos, es decir, en ayunas o habiendo ingerido alimentos. Generalmente se prefiere administrar las composiciones de la presente a un paciente que no esté en ayunas.

25 Las composiciones de la invención son adecuadas para usar en monoterapia o en terapia de combinación, por ejemplo con otros antineoplásicos o con radiación ionizante. Una ventaja particular de la presente invención es que permite la administración oral una vez al día, un régimen que es conveniente para el paciente sometido a tratamiento con otros fármacos administrados por vía oral en un régimen de una vez al día. La administración oral es fácilmente llevada a cabo por el paciente, o por un cuidador en el domicilio del paciente; también es una vía conveniente de administración a los pacientes en un hospital o en una casa de salud.

30 Una composición de la invención, por ejemplo una composición que contenga N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea, se puede administrar en terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos que incluyen, entre otros, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de las aurora cinasas, otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la vía de los receptores inductores de muerte, inhibidores de la Bcr-Abl cinasa, anticuerpos BiTE (captador biespecífico de los linfocitos T), conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK), inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), proteínas de unión con dominio variable dual (DVD), inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2 o HER/2neu), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de las cinasas, inhibidores de la quinesina, inhibidores de JAK2, inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), microARN, inhibidores de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógenos (MEK), proteínas de unión multivalentes, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), Inhibidores de la poli-ADP(adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), antineoplásicos de platino, inhibidores de la cinasa tipo polo (Plk), inhibidores de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de los receptores tirosina cinasa, retinoides, deltoides, alcaloides vegetales, ácidos ribonucleicos inhibitorios pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ligasa de ubiquitina y similares.

55 Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen a los linfocitos T para que ataquen a las células cancerosas mediante unión simultánea a las dos células. Luego el linfocito T ataca a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen, pero no exclusivamente, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin quedar restringidos por la teoría, uno de los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T provocan apoptosis de la célula cancerosa diana es por excitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por la perforina como por la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría aumentar los efectos citotóxicos provocados por los linfocitos T cuando son dirigidos a las células cancerosas (Sutton et al (1997) J. Immunol. 158:5783-5790). Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino que imparten mayor estabilidad y/o mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fósforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos, sus combinaciones y similares. Los ARNip pueden tener diferentes longitudes (por ejemplo, 10-200 bps) y estructuras

(por ej., horquillas, una o dos hebras, protuberancias, mellas/huecos, apareamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar el silenciamiento de genes activos. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (voladizos). El voladizo de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra sentido y/o en la hebra antisentido, así como en los extremos 5' y/o 3' de una determinada hebra. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNip dirigidos a Mcl-1 aumentan la actividad de ABT-263 o ABT-737 en diferentes líneas celulares tumorales (Tse et al (2008) Cancer Res. 68:3421-3428 y la bibliografía citada allí).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que contienen dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas multivalentes se diseñan para que tengan tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente son anticuerpos que no son de origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína capaz de unirse a dos o más objetivos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión con dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que contienen dos o más sitios de unión al antígeno. Dichas DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que contienen dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se denominan DVD Ig. Cada mitad de una DVD Ig contiene un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión contiene un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocuoona, carmustina (BCNU), clorambucilo, Cloretazina™ (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor tirosina cinasa específico de células endoteliales (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina cinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen Alimta™ (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, Xeloda™ (capecitabina), carmofur, Leustat™ (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxiluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), encitabina, etenilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, Gemzar™ (gemcitabina), hidroxiourea, Alkeran™ (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, S-1, triapina, trimetrexato, TS-1, tiazofurina, tegafur, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina y similares.

los inhibidores de las aurora cinasas incluyen AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de la aurora cinasa A, inhibidores específicos de la aurora cinasa B, inhibidores de la aurora cinasa pan y similares.

Los inhibidores de la familia de proteínas Bcl-2 aparte de ABT-263 o compuestos de fórmula I de este documento incluyen AT-101 ((-)-gospol), Genasense™ oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2 (G3139 o oblimersen), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil) piperazin-1-il) benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida) (ABT-737), GX-070 (obatoclast) y similares.

Los inhibidores de la Bcr-Abl cinasa incluyen dasatinib (BMS-354825), Gleevec™ (imatinib) y similares.

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-387032, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202 o R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, Arcoxia™ (etoricoxib), Bextra™ (valdecoxib), BMS-347070, Celebrex™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, Deramaxx™ (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, Vioxx™ (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna anti-EGF, EMD-7200, Erbitux™ (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, Iressa™ (gefitinib), Tarceva™ (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, Tykerb™ (lapatinib) y similares. Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724714, CI-1033 (canertinib),

Herceptin™ (trastuzumab), Tykerb™ (lapatinib), Omnitarg™ (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016. (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna anti-HER2), APC-8024 (vacuna anti-HER2), anticuerpo biespecifico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

5 Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares. Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, Mycograb™ (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 y similares.

10 Las proteínas inhibidoras de la apoptosis incluyen HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

15 Los conjugados anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 y similares.

20 Los activadores de la vía de los receptores inductores de muerte incluyen TRAIL y anticuerpos u otros agentes dirigidos a TRAIL o los receptores inductores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab y similares.

Los inhibidores de la quinesina incluyen inhibidores de Eg5 como AZD-4877 y ARRY-520, inhibidores de CENPE como GSK-923295A y similares.

25 Los inhibidores de JAK2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 y similares.

Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y similares.

30 Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con el ATP, que incluyen PI-103, PP242, PP30 y Torin 1, y similares.

35 Los antiinflamatorios no esteroideos incluyen Amigesic™ (salsalato), Dolobid™ (diflunisal), Motrin™ (ibuprofeno), Orudis™ (ketoprofeno), Relafen™ (nabumetona), Feldene™ (piroxicam), crema de ibuprofeno, Aleve™ y Naprosyn™ (naproxeno), Voltaren™ (diclofenac), Indocin™ (indometacina), Clinoril™ (sulindac), Tolectin™ (tolmetina), Lodine™ (etodolac), Toradol™ (ketorolac), Daypro™ (oxaprozina) y similares. Los inhibidores de PDGFR incluyen CP-673451, CP-868596 y similares.

Los antineoplásicos de platino incluyen cisplatino, Eloxatin™ (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Paraplatin™ (carboplatino), picoplatino, satraplatino y similares.

40 Los inhibidores de la cinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

Los inhibidores de la fosfatidilinositol-3 cinasa incluyen wortmanina, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

45 Los análogos de la trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

50 Los inhibidores de VEGFR incluyen Avastin™ (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen™ (pegaptanib), Nexavar™ (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 o ZK-222584), Sutent™ (sunitinib o SU-11248), VEGF trap, Zactima™ (vandetanib o ZD-6474) y similares.

55 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes como aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, Adriamycin™ (doxorubicina), Blenoxane™ (bleomicina), daunorrubicina, Caelyx™ y Myocet™ (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirrubicina, glarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamero, estreptozocina, Valstar™ (valrubicina), zinostatina y análogos. Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, Camptosar™ (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, Cardioxane™ (dexrazoxana), diflomotecán, edotecarina, Ellence™ y Pharmorubicin™ (epirrubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxana, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

60 Los anticuerpos incluyen Avastin™ (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, Erbitux™ (cetuximab), Humax-CD4™ (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, Panorex™

(edrecolomab), Rencarex™ (WX G250), Rituxan™ (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, anticuerpos anti-CD20 tipos I y II, y similares. Las terapias hormonales incluyen Arimidex™ (anastrozol), Aromasin™ (exemestano), arzoxifeno, Casodex™ (bicalutamida), Cetrotide™ (cetorelix), degarelix, deslorelina, Desopan™ (trilostano), dexametasona, Drogeinil™ (flutamida), Evista™ (raloxifeno), Afema™ (fadrozol), Fareston™ (toremifeno), Faslodex™ (fulvestrant), Femara™ (letrozol), formestano, glucocorticoides, Hectorol™ (doxercalciferol), Renagel™ (carbonato de sevelamer), lasofoxifeno acetato de leuprolida, Megace™ (megestrol), Mifeprex™ (mifepristona), Nilandron™ (nilutamida), tamoxifeno incluido Nolvadex™ (citrato de tamoxifeno), Plenaxis™ (abarelix), prednisona, Propecia™ (finasterida), rilostano, Suprefact™ (buserelina), hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) incluido Trelstar™ (triptorelina), histrelina incluido Vantas™ (implante de histrelina), Modrastane™ (trilostano), Zoladex™ (goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089 o CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, Panretin™ (alitretinoína), tretinoína incluido Atragen™ (tretinoína liposómica), Targretin™ (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los inhibidores de la PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436 AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteosoma incluyen Velcade™ (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones comprenden: interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, Actimmune™ (interferón gamma-1b), interferón gamma-n11, sus combinaciones y similares. Otros agentes incluyen Alfaferona (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), Beromun™ (tasonermin), Bexxar™ (tositumomab), Campath™ (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, Granocyte™ (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, Mylotarg™ (gemtuzumab ozogamicina), Neupogen™ (filgrastim), OncoVAC-CL, Ovarex™ (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFGL), Provenge™ (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofirán, teceleucina, Theracys™ (BCG o Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin™ (inmunoterápicos, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama o SSM), WF-10 (tetraclorodecaóxido o TCDO), Proleukin™ (aldesleucina), Zadaxin™ (timalfasina), Zenapax™ (daclizumab), Zevalin™ (90Y-tiuxetano de ibritumomab) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o de las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, la multiplicación o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a tener actividad antitumoral e incluyen krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (arabinósido de citosina, ara C o arabinósido C), doxifluridina, Fludara™ (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, Gemzar™ (gemcitabina), Tomudex™ (raltitrexed), triacetiluridina, Troxatyl™ (troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen Lanvis™ (tioguanina), Purinethol™ (mercaptipurina) y similares.

Los antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS-247550), paclitaxel, Taxotere™ (docetaxel), larotaxel (PNU-100940, RPR-109881 o XRP-9881), patupilona, vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2 como nutlinas, inhibidores de NEDD8 como MLN4924, y similares.

Las composiciones de esta invención también se pueden utilizar como radiosensibilizadores que mejoren la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero no exclusivamente, radioterapia de haz externo (XBRT), teleterapia, braquiterapia, radioterapia con fuente sellada, radioterapia con fuente sin sellar y similares.

Además o alternativamente, una composición de la presente invención se puede administrar en terapia de combinación con uno o más antitumorales o antineoplásicos elegidos entre Abraxane™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), Advexin™ (vacuna Ad5CMV-p53 o contusugene ladenovec), Altacor™ o Mevacor™ (lovastatina), Ampligen™ (poli(I)-poli(C12U), un ARN sintético), Aptosyn™ (exisulind), Aredia™ (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), Avage™ (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combretastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), Canvaxin™ (vacuna contra el melanoma), CeaVac™ (vacuna contra el cáncer), Celeuk™ (celmoleucina), histamina incluido Ceplene™ (clorhidrato de histamina), Cervarix™ (vacuna contra el virus del

papiloma humano (HPV) adsorbida en adyuvante AS04), CHOP (Cytosan™ (ciclofosfamida) + Adriamycin™ (doxorubicina) + Oncovin™ (vincristina) + prednisona), combretastatina A4P, Cypat™ (ciproterona)E, DAB(389)GF (dominios catalítico y de translocación de la toxina diftérica fusionados a través del conector His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano), dacarbazina, dactinomicina, Dimericine™ (loción liposómica T4N5), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), eniluracilo (etiniluracilo), escualamina incluido Evizon™ (lactato de escualamina), enzastaurina, EPO-906 (epotilona B), Gardasi™ (vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (Tipos 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune™, Genasense™ (oblimersen), GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX™ (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, interferón- α , interferón- γ , Junovan™ y Mepact™ (mifamurtida), Ionafarnib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfolina), Neovastat™ (AE-941), Neutrexin™ (trimetrexato glucuronato), Nipent™ (pentostatina), Onconase™ (ranpirnasa, una enzima ribonucleasa), Oncophage™ (vitespen, tratamiento con la vacuna contra el melanoma), OncoVAX™ (vacuna de IL-2), Orathecin™ (rubitecán), Osidem™ (fármaco celular basado en anticuerpo), Ovarax™ MAb (anticuerpo monoclonal murido), nanopartícula de paclitaxel estabilizada con albúmina, paclitaxel, Pandimex™ (aglicona saponinas del ginseng que contienen 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, Panvac™-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, peginterferón alfa (PEG interferón A), fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, Removab™ (catumaxomab), Revlimid™ (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), Somatuline™ LA (lanreotida), Soriatane™ (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), Targretin™ (bexaroteno), Taxoprexin™ (ácido docosahexaenoico(DHA) + paclitaxel), Telcyta™ (canfosfamida, TLK-286), Temodar™ (temozolomida), tesmilifeno, tetrandrina, talidomida, Theratope™ (vacuna STn-KLH), Thymitaq™ (diclorhidrato de nolatrexed), TNFerade™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral α), Tracleer™ o Zavesca™ (bosentán), TransMID-107R™ (KSB-311, toxinas diftéricas), tretinoína (retin-A), Trisenox™ (tríoóxido de arsénico), Ukrain™ (derivado de alcaloides de la planta celandina mayor), Virulizin™, Vitaxin™ (anticuerpo anti- $\alpha\text{v}\beta 3$), Xcytrin™ (motexafina gadolinio), Xinlay™ (atrasentán), Xyotax™ (paclitaxel poliglumex), Yondelis™ (trabectedina), ZD-6126 (N-acetilcolchicol-O-fosfato), Zinecard™ (dexrazoxano), ácido zoledrónico, zorrubicina y similares.

En una realización, una composición de la invención, por ejemplo una composición que contiene N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il]fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales, se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que la necesita para tratar el cáncer. Los ejemplos incluyen, pero no exclusivamente, neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (monocítica mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma basocelular, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, carcinoma broncogénico, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, linfoma difuso de células B grandes, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptor de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, linfoma folicular, cáncer testicular de células germinales, glioma, enfermedad de las cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata no sensible a hormonas, leiomiomas, liposarcoma, cáncer de pulmón, linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (de Hodgkin y no hodgkiniano), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, cáncer de pulmón no microcítico, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata, cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de la glándula sebácea, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer pulmonar microcítico, cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilms en un mamífero,

En una realización más particular, una composición de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesita para tratar el síndrome mielodisplásico, la leucemia mieloide aguda, el cáncer colorrectal, el cáncer pulmonar no microcítico y el cáncer de ovario.

De conformidad con cualquiera de estas realizaciones, la composición se administra en una terapia de combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Como en otras realizaciones, la administración según la presente realización puede ser con o sin alimentos es decir en ayunas o habiendo ingerido alimentos. Generalmente se prefiere administrar las composiciones de la presente a un paciente que no esté en ayunas.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes son meramente ilustrativos y no limitar esta divulgación en modo alguno. Los ingredientes con marca registrada utilizados en los ejemplos, incluyen:

- 5
 Eudragit® L 100-55: copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo;
 Kollidon® VA64: copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo;
 Kollidon® SR: matriz de acetato de polivinilo y povidona;
 Tween® 20: surfactante de polisorbato 20;
 10 Cremophor® RH 40: aceite de ricino hidrogenado polioxil 40
 Gelucire® 44/14: diglicéridos de polietilenglicol

Ejemplo 1: Preparación de dispersiones sólidas

- 15 Se mezcló la base libre de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea (de aquí en adelante PAF) con un ácido opcional, uno o más surfactantes y uno o más polímeros solubles en agua en las siguientes proporciones en peso:

20 Ejemplo 1A: 6% de PAF:3.5% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:10% de poloxámero 124:60.5% de PEG-1450

Ejemplo 1B: 10% de PAF:6% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de poloxámero 124:24% de HPMC-E5:40% de PVP K17

25 Ejemplo 1C: 6% de PAF:3% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:71% de PEG-1450

Ejemplo 1D: 7.5% de PAF:4.5% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de Cremophor® RH 40:25% de HPMC-E5:43% de PVP K17

30 Ejemplo 1E: 10% de PAF:6% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de Cremophor® RH 40:24% de HPMC-E5:40% de PVP K17

Ejemplo 1F: 5% de PAF: 3% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:27% de HPMC-E5:45% de PVP K30

35 Ejemplo 1G: 5% de PAF: 6% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:24% de HPMC-E5:40% de PVP K30

Ejemplo 1H: 5% de PAF: 3% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:72% de HPMC-E5

40 Ejemplo 1I: 5% de PAF: 3% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:67% de PEG-8000

Ejemplo 1J: 10% de PAF:3% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de poloxámero 124:64% de HPMC-E5

Ejemplo 1K: 5% de PAF: 2% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:83% de PEG-3350

45 Ejemplo 1L: 10% de PAF: 4% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:76% de HPMC E5

Ejemplo 1M: 10% de PAF:20% de Tween® 20:70% de HPMC-AS L

50 Ejemplo 1N: 5% de PAF: 3% de ácido cítrico:25% de Tween® 20:67% de PEG-3350

Ejemplo 1O: 5% de PAF:2% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:83% de PVP K30

Ejemplo 1P: 10% de PAF:6% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de poloxámero 124:64% de PVP K30

55 Ejemplo 1Q: 5% de PAF: 3% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:72% de PVP K30

Ejemplo 1R: 10% de PAF:6% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:30% de HPMC-E5:44% de PVP K30.

Ejemplo 1S: 5% de PAF: 4% de ácido cítrico:91% de Gelucire® 44/14

60 Ejemplo 1T: 12.5% de PAF:7.5% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:22.5% de HPMC-E5:37.5% de PVP K30

Ejemplo 1U: 15% de PAF: 9% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:21% de HPMC-E5:35% de PVP K30

Ejemplo 1V: 20% de PAF: 12% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:18% de HPMC-E5:30% de PVP K30

Ejemplo 1W: 10% de PAF:6% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de poloxámero 407:24% de HPMC-E5:40% de PVP K17

Ejemplo 1X: 10% de PAF:6% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de poloxámero 188:24% de HPMC-E5:40% de PVP K17

Ejemplo 1Y: 5% de PAF: 2% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:83% de Eudragit® L 100-55

Ejemplo 1Z: 10% de PAF:6% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de poloxámero 124:24% de HPMC-E5:40% de PVP K30

Ejemplo 1AA: 10% de PAF: 6% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:24% de HPMC-E3:40% de PVP K30

Ejemplo 1AB: 10% de PAF:20% de Tween® 20:70% de HPMC-AS M

Ejemplo 1AC: 10% de PAF:20% de Tween® 20:70% de HPMC-AS H

Ejemplo 1AD: 10% de PAF: 6% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:24% de HPMC-E3:40% de PVP K17

Ejemplo 1AE: 10% de PAF:6% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:10% de Gelucire® 44/14:24% de HPMC-E5:40% de PVP K17

Ejemplo 1AF: 5% de PAF: 4% de ácido cítrico:91% de vitamina E TPGS

Ejemplo 1AG: 10% de PAF: 4% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:76% de Kollidon® VA64

Ejemplo 1AH: 10% de PAF: 7% de ácido cítrico:83% de Kollidon® SR

Ejemplo 1AI: 10% de PAF: 6% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:24% de HPMC-K3:40% de HPMC-K3

Ejemplo 1AJ: 5% de PAF: 2% de ácido cítrico:10% de Tween® 20:83% de Kollidon® VA64

Ejemplo 1AK: 10% de PAF: 6% de ácido cítrico:20% de Tween® 20:24% de HPMC-K3:40% de PVP K30

En cada caso se disolvió la mezcla de ingredientes en un solvente acuoso y un solvente orgánico miscible con agua, por ej. acetona o tetrahidrofurano, a una temperatura entre temperatura ambiente y 70 °C. El solvente se eliminó por evaporación rotatoria a 65 °C al vacío o usando un secador por aspersión operando a 85 °C, y la dispersión sólida resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

En cada caso la dispersión sólida se tamizó a través de un tamiz de malla 30 para proporcionar un polvo de tamaño de partícula menor. La dispersión sólida resultante se secó al vacío a aproximadamente 100 °C.

Ejemplo 2: Farmacocinética de las dispersiones sólidas en un modelo de perro

La farmacocinética de dosis única de las dispersiones sólidas se evaluó en perros beagle en ayunas (n = 3) después de 10, 25 o 50 mg de dosis oral de dispersión sólida en cápsula de gelatina dura seguido de 10 ml de agua. Aproximadamente 30 minutos antes de la administración del fármaco, cada perro recibió una dosis subcutánea (sc) de 100 mg/kg de histamina. Aproximadamente 4 horas después de la dosificación se proporcionó alimento a los animales. Se obtuvieron muestras en serie de sangre heparinizada de la vena yugular de cada animal antes de la dosificación y 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15 y 24 horas después de la administración. El plasma se separó por centrifugación (2000 rpm durante 10 minutos a aproximadamente 4 °C) y se aisló el PAF mediante precipitación de proteínas con acetonitrilo.

El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde 0 horas a t horas (tiempo de la última concentración plasmática medida) después de la dosificación (AUC_{0-t}) se calculó usando la regla trapezoidal lineal para todos los perfiles de concentración plasmática-tiempo. El área residual extrapolada al infinito, se determinó como la concentración plasmática final medida (C_t) dividida entre la constante de velocidad de eliminación terminal (β), se agregó a AUC_{0-t} para producir el área total bajo la curva ($AUC_{0-\infty}$). La biodisponibilidad se calculó como el $AUC_{0-\infty}$ normalizada por la dosis de la administración oral dividida entre el valor correspondiente derivado de la dosis i.v. (intravenosa), administrada como un bolo lento en la vena yugular, bajo anestesia ligera con éter.

Los parámetros farmacocinéticos para las dispersiones se presentan en la tabla 1.

ES 2 523 999 T3

Tabla 1: Parámetro farmacocinéticos de las composiciones en dispersión sólida en perros (n = 3)

Ejemplo	Dosis mg	T $\frac{1}{2}$ h	C _{máx} µg/ml	C _{máx} /D µg/ml por mg/kg	T _{máx} h	AUC µg.h/ml	AUC/D µg.h/ml por mg/kg	F %
1A	10	5.2	0.50	0.46	2.0	2.8	2.6	30.8
1A	25	4.7	0.91	0.35	2.0	5.8	2.2	26.4
1A	50	5.4	2.16	0.41	2.8	14.0	2.6	31.2
1B	10	4.8	0.46	0.54	3.0	2.5	2.9	34.4
1B	25	5.1	0.90	0.41	2.8	5.3	2.4	28.1
1B	50	4.2	1.30	0.26	2.3	7.7	1.5	18.2
1C	10	4.7	0.37	0.43	2.8	1.9	2.2	25.9
1C	25	4.2	1.06	0.48	2.0	5.0	2.3	26.9
1C	50	4.3	1.82	0.38	2.0	8.9	1.8	21.7
1D	10	5.0	0.32	0.33	2.3	1.87	1.93	22.9
1D	25	5.1	0.87	0.39	2.1	4.11	1.84	21.8
1D	50	4.9	1.60	0.36	2.6	7.87	1.80	21.4
1E	10	5.1	0.38	0.36	2.7	2.4	2.3	26.1
1F	10	5.9	0.59	0.55	1.7	3.14	2.91	34.6
1G	10	5.9	0.41	0.39	2.5	2.7	2.6	29.5
1H	10	5.4	0.36	0.36	2.5	2.2	2.2	25.9
1I	10	6.9	0.35	0.33	2.7	2.3	2.2	25.7
1J	10	5.1	0.43	0.44	2.3	2.0	2.1	24.9
1K	10	4.3	0.28	0.28	3.3	2.1	2.1	24.4
1L	10	4.4	0.32	0.29	2.7	2.3	2.0	24.2
1M	10	6.1	0.44	0.40	3.0	2.2	1.98	23.5
1N	10	5.2	0.33	0.30	1.8	2.2	2.0	23.2
1O	10	4.8	0.35	0.34	3.3	2.0	1.92	22.8
1P	10	5.0	0.31	0.29	3.3	2.0	1.91	22.7
1Q	10	6.6	0.31	0.31	2.3	1.9	1.9	22.3
1R	10	4.8	0.26	0.30	2.3	1.6	1.8	21.3
1S	10	5.7	0.32	0.28	2.3	1.9	1.7	20.2
1T	10	9.0	0.32	0.31	1.8	1.77	1.67	19.9
1U	10	6.6	0.31	0.27	3.3	1.92	1.66	19.7
1V	10	7.2	0.36	0.34	2.2	1.68	1.58	18.8
1W	10	5.4	0.30	0.29	2.2	1.7	1.6	18.8
1X	10	5.3	0.33	0.33	3.0	1.6	1.6	18.6
1Y	10	4.5	0.43	0.38	2.5	1.8	1.56	18.5
1Z	10	4.8	0.27	0.26	1.3	1.5	1.47	17.5
1AA	10	4.5	0.30	0.27	3.0	1.6	1.4	17.0
1AB	10	3.3	0.29	0.30	2.3	1.4	1.42	16.9
1AC	10	5.6	0.21	0.20	2.5	1.4	1.32	15.7

Ejemplo	Dosis mg	T ½ h	C _{máx} µg/ml	C _{máx} /D µg/ml por mg/kg	T _{máx} h	AUC µg.h/ml	AUC/D µg.h/ml por mg/kg	F %
1AD	10	5.1	0.19	0.18	2.2	1.3	1.3	14.5
1AE	10	3.8	0.24	0.24	3.7	1.2	1.2	14.3
1AF	10	7.9	0.21	0.19	1.7	1.3	1.2	14.0
1AG	10	4.0	0.13	0.14	3.0	1.07	1.10	13.1
1AH	10	5.4	0.15	0.15	2.3	0.9	0.88	10.4
1AI	10	4.0	0.15	0.15	3.3	0.9	0.9	10.2
1AJ	10	4.5	0.11	0.11	2.5	0.6	0.61	7.3
1AK	10	1.3	0.12	0.13	2.2	0.4	0.5	5.7

Ejemplo 3: Farmacocinética de la dispersiones sólidas en un modelo de perro

Se utilizaron las formulaciones en dispersión sólida de la invención en un estudio abierto de fase I en humanos que evaluó la seguridad y la farmacocinética de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea como monoterapia en sujetos con tumores sólidos avanzados o neoplasias hematológicas avanzadas.

La cantidad de sujetos que ingresó en los estudios y completo al menos una parte de los mismos está indicada. Los sujetos ingresaron al estudio y se les asignó que recibieran una de las dosis siguientes: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg y 180 mg. La formulación del comprimido consistió en polvo de dispersión sólida correspondiente al ejemplo 1E con excipientes (50% del ejemplo 1E: 38.75% de celulosa microcristalina : 10% de crospovidona : 1% de dióxido de silicio coloidal : 0.5% estearato de magnesio).

Las dosis se administraron el día 1, el día 8 y el día 15 de cada ciclo de 28 días. Los días 1 y 15 se extrajeron muestras de plasma a los tiempos 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 24 horas o 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 o 12, 24, 48 y 72 horas luego de la dosificación. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea y se calcularon los valores para los parámetros farmacocinéticos que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de composiciones en dispersión sólida en humanos

Parámetros farmacocinéticos	10 mg		20 mg		40 mg		80 mg	
	Día 1 (N = 6)	Día 15 (N = 6)	Día 1 (N = 3)	Día 15 (N = 3)	Día 1 (N = 2)	Día 15 (N = 2)	Día 1 (N = 5)	Día 15 (N = 5)
Vida media terminal (h) *	15.0 ± 3.0	12.6 ± 4.4	15.5 ± 9.9	19.2 ± 6.0	9.8, NA	15.8, 11.5	15.3 ± 1.9	13.3 ± 4.2
T _{max} (h)	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.8	4.0 ± 2.0	4.3 ± 1.5	3.0, 8.0	2.0, 3.0	3.0 ± 0.0	3.4 ± 1.7
C _{max} (ng/mL)**	40.6 ± 25.3	26.9 ± 15.4	62.7 ± 78.3	58.4 ± 82.2	198, 43.7	247, 160	160 ± 70.6	98.4 ± 36.5
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)**	0.62 ± 0.47	0.39 ± 0.17	1.11 ± 0.53	1.25 ± 1.30	1.83, NA	2.27, 1.64	1.85 ± 0.89	1.62 ± 0.82
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)**	0.40 ± 0.29 ^a	0.27 ± 0.12 ^b	0.34 ± 0.84 ^c	0.47 ± 0.29 ^b	1.51, 0.64	1.53, 1.15	1.05 ± 0.37 ^c	1.04 ± 0.49 ^d
	120 mg		160 mg		180 mg			
	Día 1 (N = 7)	Día 15 (N = 4)	Día 1 (N = 3)	Día 15 (N = 3)	Día 1 (N = 3)			
Vida media terminal (h) *	9.7 ± 6.8 ^a	20.4 ± 10.6 ^d	14.3 ± 4.8	15.6 ± 3.3	9.2 ± 2.3			
T _{max} (h)	3.7 ± 2.1	4.3 ± 2.5	3.3 ± 1.2	2.3 ± 1.2	4.0 ± 2.02			
C _{max} (ng/mL)**	395 ± 272	208 ± 84.6	265 ± 198	178 ± 36.0	439 ± 354			
AUC _{0-∞} (µg·h/mL)**	4.93 ± 1.65 ^a	4.17 ± 2.41 ^d	3.0 ± 1.84	2.59 ± 0.77	6.61 ± 2.99			
AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)**	2.47 ± 0.20 ^d	1.84 ± 0.35 ^b	2.36 ± 1.34	1.75 ± 0.27	5.28 ± 2.35 ^d			

*Media armónica y pseudo desviación estándar **Media geométrica ± pseudo desviación estándar

a. N = 5 d. N = 3

b. N = 2 e. N = 6

c. N = 4

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un producto en dispersión sólida amorfa que contiene N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, al menos un portador polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable, al menos un surfactante farmacéuticamente aceptable y al menos un ácido elegido del grupo constituido por ácido cítrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico y ácido tartárico.
- 10 2. El producto en dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en el que la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea está presente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% en peso de equivalente de base libre.
- 15 3. El producto en dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en el que la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea está presente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso de equivalente de base libre.
- 20 4. El producto en dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en el que la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea está presente entre aproximadamente 8% y aproximadamente 12% en peso de equivalente de base libre.
- 25 5. El producto en dispersión sólida amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el al menos un ácido comprende entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 10 equivalentes con relación a la N-(4-{4-amino-7-[1-(2-hidroxietyl)-1H-pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-3-il}fenil)-N'-(3-fluorofenil)urea.
- 30 6. El producto en dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en el que el al menos un ácido es ácido cítrico.
- 35 7. El producto en dispersión sólida amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el al menos un portador polimérico está presente en una cantidad entre aproximadamente 40% y aproximadamente 85% en peso, y el al menos un surfactante está presente en una cantidad entre aproximadamente 5% y aproximadamente 30% en peso.
- 40 8. El producto en dispersión sólida amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el al menos un portador polimérico se elige del grupo constituido por homopolímeros y copolímeros de N-vinilactamas, ésteres de celulosa, éteres de celulosa, óxidos de polialquileo de alto peso molecular, poliácridatos, polimetacrilatos, poliácridamidas, polímeros de acetato de vinilo, oligo- y polisacáridos, y sus mezclas.
- 45 9. El producto en dispersión sólida amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el al menos un portador polimérico se elige del grupo constituido por polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas.
- 50 10. El producto en dispersión sólida amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el al menos un surfactante se elige del grupo constituido por derivados glicéricos de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, monoésteres de ácidos grasos de sorbitán, polisorbatos, poloxámeros, succinato de α -tocoferil polietilenglicol y sus mezclas.
11. El producto en dispersión sólida amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el al menos un surfactante se elige del grupo constituido por polisorbatos, derivados polioxietilenados de aceite de ricino y sus mezclas.
12. Una forma farmacéutica administrable por vía oral que contiene el producto en dispersión sólida amorfa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
13. La forma farmacéutica de la reivindicación 12, que contiene al menos un aditivo elegido entre desintegrantes, lubricantes y agentes de masa.