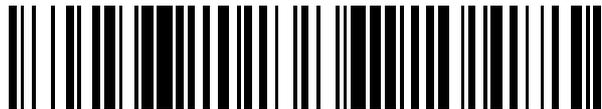


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 618**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2005 E 05792486 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 1793824**

54 Título: **Nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden ácido 4-(4-(3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido)-3-fluoro-fenoxi)-piridin-2-carboxílico para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos**

30 Prioridad:

27.08.2004 US 604752 P

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

29.02.2016

73 Titular/es:

**BAYER HEALTHCARE LLC (100.0%)
100 Bayer Boulevard
Whippany, NJ 07981-0915, US**

72 Inventor/es:

**DUMAS, JACQUES;
EHRlich, PAUL y
ZULEGER, SUSANNE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 561 618 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

Nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden ácido 4-(4-(3-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido)-3-fluorofenoxi)-piridin-2-carboxílico para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas novedosas, para procedimientos para preparar estas composiciones farmacéuticas novedosas y a su uso para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tal como cáncer, ya sea como un agente único o junto con otras terapias.

Antecedentes de la invención

- 10 Las diarilureas son una clase de inhibidores de serina-treonina cinasa, así como de inhibidores de tirosina cinasa conocidos en la técnica. Las siguientes publicaciones ilustran su utilidad como principios activos en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tal como cáncer:

- Smith *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11,2775-2778.
 Lowinger *et al.*, Clin. Cancer Res. 2000, 6(supl.), 335.
 Lyons *et al.*, Endocr.-Relat. Cancer 2001, 8, 219-225.
 15 Riedl *et al.*, Book of Abstracts, 92ª AACR Meeting, Nueva Orleans, LA, USA, resumen 4956.
 Khire *et al.*, Book of Abstracts, 93ª AACR Meeting, San Francisco, CA, USA, resumen 4211.
 Lowinger *et al.*, Curr. Pharm. Design 2002, 8, 99-110.
 Carter *et al.*, Book of Abstracts, 92ª AACR Meeting, Nueva Orleans, LA, USA, resumen 4954.
 Vincent *et al.*, Book of Abstracts, 38º ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 1900.
 20 Hilger *et al.*, Book of Abstracts, 38º ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 1916.
 Moore *et al.*, Book of Abstracts, 38º ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 1816.
 Strumberg *et al.*, Book of Abstracts, 38º ASCO Meeting, Orlando, FL, USA, resumen 121.

- 25 Las omega-carboxiarildifenilureas se desvelan en el documento WO00/42012 (publicado el 20 de julio de 2000), el documento WO00/41698 (publicado el 20 de julio de 2000) y en las siguientes solicitudes de Estados Unidos publicadas:

- US2002-0165394-A1, publicada el 7 de noviembre de 2002,
 US2001-003447-A1, publicada el 25 de octubre de 2001,
 US2001-0016659-A1, publicada el 23 de agosto de 2001,
 US2002-013774-A1, publicada el 26 de septiembre de 2002,

- 30 y solicitudes relacionadas de Estados Unidos:

- 09/758.547, presentada el 12 de enero de 2001,
 09/889.227, presentada el 12 de julio de 2001,
 35 09/993.647, presentada el 27 de noviembre de 2001,
 10/042.203, presentada el 11 de enero de 2002 y
 10/071.248, presentada el 11 de febrero de 2002

- 40 En particular, se ha descubierto que la difenilurea de Fórmula I, también denominada como metilamida del ácido 4 {4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi} -piridin-2-carboxílico y desvelada en el documento WO2005/009961 (publicado el 3 de febrero de 2005), es un potente inhibidor de raf, VEGFR-2, p38 y PDGFR cinasas. Estas enzimas son todas dianas moleculares de interés para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, que incluyen cáncer. Por ello, el compuesto de Fórmula I se usará como medicina para el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

- 45 La ruta preferida de administración del fármaco es a través de la cavidad oral. Esta ruta proporciona el mayor bienestar y conveniencia de dosificación. La biodisponibilidad lograda después de la administración oral es una medida para la potencial utilidad de una forma de dosificación oral de un fármaco. La biodisponibilidad después de la aplicación oral depende diversos factores, tal como la solubilidad del activo en un medio acuoso, la fuerza de la dosis, la disolución de la forma de dosificación, la absorción a través del tracto gastrointestinal y el efecto del primer paso.

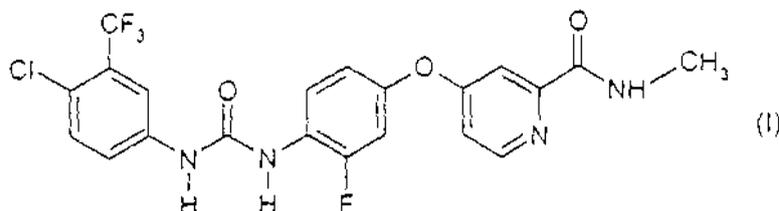
- 50 Por lo tanto, son deseables las composiciones farmacéuticas sólidas para la aplicación oral que contienen el compuesto de Fórmula I, que dan como resultado una mejor disolución, absorción y exposición en mamíferos, la mejora de la variabilidad entre pacientes y eficacia mejorada en general en la clínica.

Ahora se ha descubierto que la diana de la disolución mejorada, absorción superior y una mayor biodisponibilidad y otras necesidades, que serán evidentes para un experto en la materia, se satisfacen mediante la presente invención, que se describe con detalle a continuación.

Descripción de la invención

El uso de una composición farmacéutica novedosa que comprende una dispersión sólida del compuesto de Fórmula I proporcionará ventajas significativas en la clínica.

La Fórmula I es como sigue a continuación:



5

La expresión "el compuesto de Fórmula I", o "el compuesto de esta invención" no solo se refiere a metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico como se representa en la Fórmula I, pero también se refiere a sus solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

10 La presente invención concierne a

(i) composiciones farmacéuticas novedosas que contienen el compuesto de Fórmula I en forma de una dispersión sólida, que incluye soluciones sólidas, soluciones de vidrio, suspensiones de vidrio, precipitaciones amorfas en un vehículo cristalino, eutecticos o monotecticos, formación de compuestos o complejos y combinaciones de los mismos.

15 (ii) procedimientos para preparar estas composiciones farmacéuticas novedosas

(iii) el uso de estas composiciones para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tal como cáncer, ya sea como agente único o junto con otras terapias.

20 De aquí en adelante, los diferentes tipos de dispersiones solidas (soluciones solidas, soluciones de vidrio, suspensiones de vidrio, precipitaciones amorfas en un vehículo cristalino, eutecticos o monotecticos, formación de compuestos o complejos y combinaciones de los mismos) se denominan colectivamente dispersiones solidas.

La presente solicitud desvela una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, que comprende al menos el compuesto de fórmula I y una matriz farmacéuticamente aceptable. En un primer aspecto una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención comprende de una dispersión sólida que comprende al menos el compuesto de Fórmula I en forma sustancialmente amorfa y una matriz farmacéuticamente aceptable.

25 El término "matriz" o "agentes de matriz", como se usa en el presente documento, se refiere tanto a excipientes poliméricos, excipientes no poliméricos y combinaciones de los mismos, capaces de disolver o dispersar el compuesto de fórmula I.

30 En un aspecto adicional una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención comprende una dispersión sólida, que comprende además del compuesto de Fórmula I, una matriz farmacéuticamente aceptable, que comprende un polímero farmacéuticamente aceptable, seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímero de pirrolidona de vinilo/acetato de vinilo, polialquilenglicol (por ejemplo polietilenglicol), hidroxialquilcelulosa (por ejemplo hidroxipropilcelulosa), hidroxialquilmethylcelulosa (por ejemplo hidroxipropilmethylcelulosa), carboximethylcelulosa, carboximethylcelulosa sódica, etilcelulosa, polimetacrilatos (por ejemplo tipos Eudragit®), alcohol de polivinilo, acetato de polivinilo, copolímero de alcohol de vinilo/acetato de vinilo, glicéridos de poliglicolizados, goma de xantano, carragenano, quitosano, quitina, polidextrina, dextrina, almidón y derivados de almidón, proteínas y combinaciones de los mismos.

35 Todavía en otro aspecto, una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención comprende una dispersión sólida, que comprende además del compuesto de Fórmula I una matriz farmacéuticamente aceptable, que comprende un azúcar y/o alcohol de azúcar y/o ciclodextrina, tal como, por ejemplo sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, inositol, trehalosa, isomaltosa, inulina, maltodextrina, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β- ciclodextrina, sulfobutiléter de ciclodextrina o combinaciones de los mismos.

40 Excipientes adecuados adicionales que son útiles en la formación de la matriz de la dispersión sólida incluyen, pero sin limitación alcoholes, ácidos orgánicos, bases orgánicas, sales, aminoácidos, péptidos, fosfolípidos, lípidos (por ejemplo mono, di y triglicéridos), ácidos grasos, alcoholes grasos, ceras, ésteres de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, glicéridos poliglicolizados, ésteres de sacarosa, urea y combinaciones de los mismos.

45 La dispersión sólida del compuesto de Fórmula I en la matriz puede contener determinados ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, tensioactivos, rellenos, desintegrantes, adsorbentes, inhibidores de recristalización, plastificantes, agentes fundentes, antiespumantes, antioxidantes, antiadhesivos, modificadores del pH, deslizantes y lubricantes.

- Un vehículo de acuerdo con esta invención es un excipiente, que se cargará con una mezcla, que comprende al menos el agente de matriz y el compuesto de esta invención, durante el procedimiento de fabricación de la dispersión sólida, por ejemplo extrusión de fusión caliente, recubrimiento de fusión caliente, formación de perlas, congelación, procedimientos de elaboración de disolvente (por ejemplo estratificación, recubrimiento, granulación) y por lo tanto se convierte en una parte integral de la dispersión sólida.
- 5 En una realización preferida de esta invención, la matriz comprende un polímero soluble en agua.
- En otra realización preferida, se usa al menos uno entre el grupo de polivinilpirrolidona, copovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y óxido de polietileno como agente de matriz en la dispersión sólida.
- 10 En otra realización preferida se usa polivinilpirrolidona como agente de matriz.
- Una realización de particular interés comprende el compuesto de Fórmula I (calculado como base libre de disolvente) y polivinilpirrolidona en una relación de peso de 1:0,5 a 1:20.
- Otra realización preferida comprende hidroxipropilcelulosa como un agente de matriz.
- 15 Una realización de particular interés comprende el compuesto de Fórmula I (calculado como base libre de disolvente) e hidroxipropilcelulosa en una relación de peso de 1:0,5 a 1:20.
- Otro aspecto de la invención de particular interés son dispersiones sólidas que contienen croscarmellosa sódica, glicolato de almidón sódico, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), almidón, celulosa microcristalina o una combinación de los mismos en forma de vehículo o desintegrante.
- En una realización preferida, la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona y croscarmellosa sódica.
- 20 En otra realización preferida, la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona y glicolato de almidón sódico.
- En otra realización preferida, la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina.
- En otra realización preferida, la dispersión sólida comprende hidroxipropilcelulosa y croscarmellosa sódica.
- Aún en otra realización preferida, la dispersión sólida comprende hidroxipropilcelulosa y al menos un excipiente, que es un azúcar, alcohol de azúcar, ciclodextrina.
- 25 La dispersión sólida de la invención se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de dispersiones sólidas, tales como tecnología de fusión/fundición, extrusión de fusión caliente, recubrimiento de fusión caliente, formación de perlas, congelación, evaporación del disolvente (por ejemplo secado por congelación, secado por pulverización, secado al vacío, formación de capa de polvo, gránulos o microgránulos y granulación en lecho fluido), coprecipitación, tecnología de fluido supercrítico y procedimiento de rotación electrostática.
- 30 La extrusión de fusión caliente o técnicas de evaporación del disolvente son procedimientos preferidos para la preparación de formulaciones de dispersión sólida de esta invención.
- Un disolvente adecuado para la fabricación de dispersiones sólidas mediante procedimientos de evaporación del disolvente, tales como secado por pulverización, separación de fases y granulación en lecho fluido, puede ser cualquier compuesto, en el que el compuesto de Fórmula I puede disolverse. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, y butanol), cetonas (por ejemplo acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona), ésteres (por ejemplo acetato de etilo y acetato de propilo) y otros diversos disolventes, tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo, hexano, tolueno, tetrahidrofurano, éteres cíclicos, y 1,1,1-tricloroetano. También pueden usarse disolventes de menor volatilidad, tales como dimetilacetamida o
- 35 dimetilsulfóxido. Las mezclas de disolventes, tales como etanol al 20 % y acetona al 80 %, también pueden usarse, como mezclas con agua, siempre y cuando el fármaco, y si es necesario el agente de matriz, sean suficientemente solubles para hacer practicable el procedimiento.
- 40 En una realización preferida el disolvente usado para la fabricación de la dispersión sólida comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o acetona.
- 45 En una realización preferida, se usa una mezcla de etanol y acetona como disolvente para la preparación de la dispersión sólida.
- Un aspecto de la invención de particular interés es una composición en la que la dispersión sólida es sustancialmente homogénea.
- 50 Un aspecto de la invención de particular interés es una composición farmacéutica, en que el compuesto de Fórmula I es sustancialmente amorfo.

Esta composición farmacéutica se utilizará para lograr el efecto farmacológico deseado por administración oral a un paciente en necesidad del mismo, y será ventajosa para una formulación convencional en términos de liberación del fármaco, biodisponibilidad, variabilidad entre pacientes y/o eficacia entre mamíferos. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, que incluye un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular, que incluye un tratamiento profiláctico.

Para la administración oral, la dispersión sólida descrita en el presente documento puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas, tales como polvo, gránulos, microgránulos, comprimidos, cápsulas, grageas, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, trociscos, pastillas, jarabes, soluciones, suspensiones o emulsiones y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Para este propósito, la dispersión sólida puede estar compuesta con excipientes convencionales, por ejemplo aglutinantes, rellenos, lubricantes, desintegrantes, disolventes, tensioactivos, emulsionantes, espesantes y estabilizadores, deslizantes y lubricantes, materiales de recubrimiento, así como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Se cree que un experto en la materia, utilizando la información precedente, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión. La formulación oral del compuesto de Fórmula I se refiere a un amplio intervalo de dosificaciones, tales como 1 mg, 10 mg, 100 mg o incluso 1 g de dosificación diaria y mayores. Esto se puede lograr, por ejemplo, modificando la composición y tamaño del comprimido o cápsula, y/o mediante la administración de comprimidos o cápsulas múltiples por día al paciente en necesidad de los mismos. Como alternativa, la formulación de dispersión sólida, también puede dosificarse en formas, tales como polvos, gránulos, comprimidos masticables, efervescentes o dispersables, o mediante dispersiones de cualquier formulación sólida adecuada en un líquido adecuado antes de su uso, por ejemplo si el régimen de dosis óptimo no fuese consistente con el tamaño de comprimido o cápsula viable.

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

La presente invención también se refiere a una nueva composición farmacéutica oral del compuesto de Fórmula I para su uso en un procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos, que incluyen cáncer. Este método comprende administrar la composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida a un mamífero en necesidad de la misma, que incluye un ser humano, una cantidad que es eficaz para tratar el trastorno. La expresión "trastorno hiperproliferativo" y/o "cáncer" no solo se refiere a tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de los órganos reproductivos, del tracto digestivo, del tracto urinario, oculares, del hígado, de la piel, de la cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes, pero también incluye linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación a, carcinoma invasivo de ductos, carcinoma invasivo lobular, carcinoma de ductos in situ, y carcinoma lobular in situ. Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero sin limitación a, carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cáncer de cerebro incluyen, pero sin limitación a, glioma del tallo cerebral e hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodérmicos y de la pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero sin limitación a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación a, cáncer de endometrio, cervical, de ovario, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación a, cáncer anal, de colón, colorrectal, de esófago, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación a, cáncer de vejiga, pene, riñón, de pelvis renal, uréter y uretral.

Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepática) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanómico.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación a, cáncer de laringe / hipofaríngeo / nasofaríngeo / orofaríngeo y de labios y de la cavidad oral.

Los linfomas incluyen, pero sin limitación a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin limitación a, sarcoma de tejidos blandos, fibrosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma

fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogénica crónica y leucemia de células pilosas.

5 Estos trastornos han sido bien caracterizados en los seres humanos, pero también existe con una etiología similar en otros mamíferos, tales como caninos y felinos y pueden tratarse mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

10 La cantidad total del principio activo (compuesto de Fórmula I) para administrarse a través de la ruta oral usando la composición farmacéutica de la presente invención varía generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Basándose en las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de las composiciones farmacéuticas de esta invención puede determinarse fácilmente por los expertos en la materia. La cantidad del principio activo administrado puede variar ampliamente de acuerdo con tales consideraciones como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo y el tiempo de administración, el periodo de tratamiento, la edad, sexo y el estado general del paciente tratado, la naturaleza y la extensión de la afección tratada, la tasa metabólica y de excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco potenciales y similares.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse como un agente único o en combinación con uno o más terapias adicionales en la que la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, pueden combinarse con agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales o con otros agentes o terapias anticancerosas, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

25 En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con agentes anticancerosos citotóxicos. Ejemplos de tales agentes pueden encontrarse en la 11ª Edición del Índice Merck (1996). Estos agentes incluyen, no a modo de limitación, asparaginasa, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicinae), epirubicina, etoposido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiaurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecano, vinblastina, vincristina y vindesina.

30 Otros fármacos citotóxicos adecuados para su uso con las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos conocidos para usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, no a modo de limitación a, aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfan, dietilstilbestrol, 2', 2'-difluorodeoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodeoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferon, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicin, semustina, tenoposido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina y vinorelbina.

40 Otros agentes anticancerosos adecuados para su uso en combinación con las composiciones de la invención también incluyen los principios citotóxicos recién descubiertos, tales como, oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn *et al.*, J. Clin. Oncology 2003, 21(4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabectedina (Vidal *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3181), y los inhibidores de la proteína cinesina del huso Eg5 (Wood *et al.*, Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1.370-377).

45 En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con otros inhibidores de transducción de señales. De particular interés son los inhibidores de la transducción de señales que se dirigen a la familia EGFR, tales como EGFR, HER-2, y HER-4 (Raymond *et al.*, Drugs 2000, 60 (Supl.1), 15-23; Harari *et al.*, Oncogene 2000, 19 (53), 6102-6114), y sus respectivos ligandos. Los ejemplos de tales agentes incluyen, no a modo de limitación a, terapias con anticuerpos tales como Herceptina (trastuzumab), Erbitux (cetuximab) y pertuzumab. Los ejemplos de tales terapias también incluyen, no a modo de limitación a, inhibidores cinasa de pequeñas moléculas, tales como ZD-1839 / Iressa (Baselga *et al.*, Drugs 2000, 60 (Supl. 1), 33-40), OSI-774 / Tarceva (Pollack *et al.* J. Pharm. Exp. Ther. 1999, 291(2), 739-748), CI-1033 (Bndges, Curr. Med. Chem. 1999, 6, 825-843), GW-2016 (Lackey *et al.*, 92ª AACR Meeting, Nueva Orleans. 24-28 de marzo, 2001, resumen 4582), CP-724.714 (Jani *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3122), AEE-788 (Baselga *et al.*, Proceeding of the American Society for Clinical Oncology 2005, 24, resumen 3028), HKI-272 (Rabindran *et al.*, Cancer Res. 2004, 64, 3958-3965) y EKB-569 (Greenberger *et al.*, 11th NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs en Cancer Therapy, Amsterdam, 7-10 de noviembre, 2000, resumen 388).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con otros

inhibidores de transducción de señales que se dirigen hacia receptores de cinasas de las familias de dominios de cinasa divididos (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms y similares) y sus respectivos ligandos. Estos agentes incluyen, no a modo de limitación, anticuerpos, tal como Avastina (bevacizumab). Estos agentes también incluyen, no a modo de limitación a, inhibidores de pequeñas moléculas, tales como STI-571 / Gleevec (Zvelebil, Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs 2000, 2(1), 74-82), PTK-787 (Wood *et al.*, Cancer Res. 2000, 60(8), 2178-2189), SU-11248 (Demetri *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3001), ZD-6474 (Hennequin *et al.*, 92^a AACR Meeting, Nueva Orleans, 24-28 de marzo, 2001, resumen 3152), AG-13736 (Herbst *et al.*, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 16 (supl 1), resumen C253), KRN-951 (Taguchi *et al.*, 95^a AACR Meeting, Orlando, FL. 2004, resumen 2575), CP-547.632 (Beebe *et al.*, Cancer Res. 2003, 63, 7301-7309), CP-673.451 (Roberts *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3989), CHIR-258 (Lee *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 2130), MLN- 518 (Shen *et al.*, Blood 2003, 102, 11, resumen 476), AMG-706 (Herbst *et al.*, Eur. J. Cancer 2004, 2(8), resumen 151). BIBF-1120 (Mross *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2005, 24, resumen 3031), ABT-869 (Albert *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2005, 46, resumen 676), y AZD-2171 (Hennequin *et al.*, Proceeding of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 4539).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con inhibidores de aurora cinasas (Mortlock *et al.*, Curr. Topics Med. Chem. 2005, 5, 199). Estos incluyen, no a modo de limitación a, VX-680 (Harrington *et al.*, Nature Med. 2004, 10, 262) y PHA-680632 (Fancelli *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2005, 46, resumen LB-113).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con inhibidores de bcr-abl y/o src. Estos incluyen, no a modo de limitación a, AZD-0530 (Gallagher *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2005, 46, resumen 3972), AMN-107 y BMS-354825 (O'Hare *et al.*, Cancer Res. 2005, 65(11), 4500).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con inhibidores de la vía de transducción de Raf/MEK/ERX (Avruch *et al.*, Recent Prog. Horm. Res. 2001, 56, 127-155), o de la vía PKB (akt) (Lawlor *et al.*, J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910). Estos incluyen, no a modo de limitación a, PD-325901 (Sebolt-Leopold *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 4003) y ARRY-142886 (Wallace *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3891).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con inhibidores la histona histone deacetilasa. Los ejemplos de tales agentes incluyen, no a modo de limitación a, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), LAQ-824 (Ottmann *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3024), LBH-589 (Beck *et al.*, Proceeding of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3025), EM- 275 (Ryan *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 2452) y FR-901228 (Piekarz *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3028).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con otros agentes anticancerosos, tales como, inhibidores de proteasoma e inhibidores m-TOR. Estos incluyen, no a modo de limitación a, bortezomib (Mackay *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, Abstract 3109) y CCI- 779 (Wu *et al.*, Proceeding of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3849).

Generalmente, el uso de agentes anticancerosos citotóxicos y/o citostáticos en combinación con las composiciones farmacéuticas de la presente invención servirá para:

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación a la administración de cualquier agente solo,
- (2) proporcionar para la administración de cantidades menores de los agentes administrados,
- (3) proporcionar un protocolo de tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con un agente único y determinadas terapias combinadas,
- (4) proporcionar para el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos,
- (5) proporcionar un mayor índice de respuesta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación a los tratamientos de quimioterapia estándar,
- (7) proporcionar un tiempo más prolongado para la progresión del tumor, y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación a los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes cancerosos producen efectos antagónicos.

Se cree que un experto en la materia, usando la información precedente y la información disponible en técnica, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión. Se describe una preparación sintética del compuesto usado en esta invención en el Ejemplo 1. Las sales representativas del compuesto del Ejemplo I se describen en los Ejemplos 2, 3, y 4. Se describen las formulaciones de dispersión sólida del compuesto de Fórmula I en los Ejemplo 5 a 20. Los

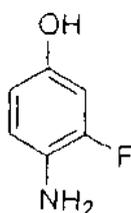
ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

Ejemplos

Las abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva son como siguen a continuación:

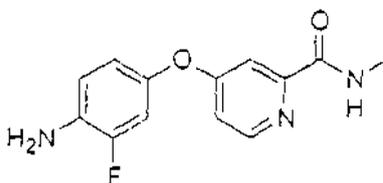
5	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	CL-EM	Espectroscopia de masas acoplada a cromatografía líquida
	TR CL	Tiempo de retención de cromatografía líquida
	PF	Punto de fusión
	RMN	Espectroscopia de resonancia nuclear
	TLC	Cromatografía de fase fina
10	TR	Tiempo de retención
	ES	Electronebulización
	HRMS	Espectroscopia de masa de alta resolución

Preparación de 4-amino-3-fluorofenol



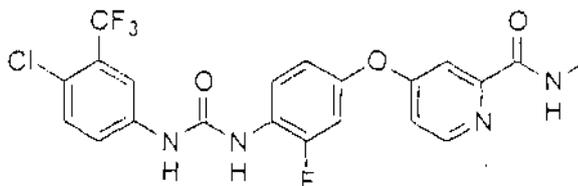
- 15 A un matraz seco purgado con Argón se le añadió Pd al 10 %/C (80 mg), seguido de 3-fluoro-4-nitrofenol (1,2 g, 7,64 mmol) en forma de una solución en acetato de etilo (40 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color castaño (940 mg, 7,39 mmol; rendimiento del 97 %); RMN ¹H (DMSO-d₆) 4,38 (s, 2H), 6,29-6,35 (m, 1H), 6,41 (dd, J = 2,5, 12,7, 1H), 6,52-6,62 (m, 1H), 8,76 (s, 1H).

- 20 **Preparación de metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico**



- 25 Una solución de 4-amino-3-fluorofenol (500 mg, 3,9 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6 ml) enfriada a 0 °C se trató con *tert*-butóxido potásico (441 mg, 3,9 mmol) y la solución de color pardo se dejó en agitación a 0 °C durante 25 min. A la mezcla se le añadió 4-cloro-*N*-metil-2-piridinacarboxamida (516 mg, 3,0 mmol) en forma de una solución en dimetilacetamida (4 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con H₂O (20 ml), y se extrajo con etilacetato (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (2 x 30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar un aceite de color pardo rojizo. La RMN ¹H indica la presencia de dimetilacetamida residual, por lo tanto el aceite se recogió en éter dietílico (50 ml) y se lavó adicionalmente con salmuera (5 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 950 mg del producto deseado en forma de un sólido de color pardo rojizo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

- 30 **Ejemplo 1: Preparación de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico**



- 35 A una solución de metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico (177 mg, 0,68 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilisocianato (150 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con dietiléter. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante 4 h para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 0,32 mmol; rendimiento del 47 %); RMN ¹H (DMSO-d₆) 2,78 (d, J = 4,9, 3H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 2,6, 5,6,

1H), 7,32 (dd, J = 2,7, 11,6, 1H), 7,39 (d, J = 2,5, 1H), 7,60 (s, 2H), 8,07-8,18 (m, 2H), 8,50 (d, J = 5,7, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,74-8,80 (m, 1H), 9,50 (s, 1H); EM (HPLC/ES) 483,06 m/z = (M + 1).

5 Se describe un procedimiento de preparación de 4-cloro-N-metil-2-piridinacarboxamida en Bankston *et al.* "A Scaleable Síntesis of BAY 43-9006: A Potent Raf Kinase Inhibitor for the Treatment of Cancer" Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6(6), 777-781.

Ejemplo 2: Preparación de clorhidrato de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico

10 El compuesto del Ejemplo 1 en forma de una base libre (2,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se añadió HCl 4 M/dioxano (en exceso). Después, la solución se concentró al vacío para proporcionar 2,32 gramos de sólidos de color blanquecino. La sal en bruto se disolvió en etanol caliente (125 ml), se añadió carbono activado y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. La suspensión caliente se filtró a través de un lecho de Celite 521 y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

15 El matraz se puso en un congelador durante una noche. Los sólidos cristalinos se recogieron por filtración por succión, se lavaron con etanol, después con hexano y se secaron al aire. Los licores madre se concentraron y la cristalización (en el congelador) tuvo lugar durante una noche. Se recogió una segunda cosecha de sólidos y se combinaron con la primera cosecha. La sal incolora se secó en un horno de vacío a 60 °C durante dos días. El rendimiento de sal clorhidrato obtenido fue de 1,72 g (79 %).

Punto de fusión: 215 °C

Análisis elemental:

	Calcd.	Encontrado
C	48,57	48,68
H	3,11	2,76
N	10,79	10,60
Cl	13,65	13,63
F	14,63	14,88

20 **Ejemplo 3: Preparación de mesilato de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-tNfluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridme-2-carboxílico**

25 El compuesto del Ejemplo 1 en forma de una base libre (2,25 g) se disolvió en etanol (100 ml) y se añadió una solución madre de ácido metanosulfónico (en exceso). Después, la solución se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. Se añadió etanol y se repitió la concentración, que proporcionó 2,41 g de sólidos blanquecinos. La sal en bruto se disolvió en etanol caliente (~125 ml) y después se enfrió lentamente para cristalizar. Después de alcanzar la temperatura ambiente, el matraz se puso en un congelador durante una noche. El material cristalino incoloro se recogió por filtración por succión; la torta de filtro se lavó con etanol, después con hexano y se secó al aire, para proporcionar 2,05 g de material, que se secó en un horno de vacío a 60 °C durante una noche.

30 Punto de fusión: 231 °C

Análisis elemental:

	Calcd.	Encontrado
C	45,64	45,34
H	3,31	3,08
N	9,68	9,44
Cl	6,12	6,08
F	13,13	13,42
S	5,54	5,59

Ejemplo 4: Preparación de fenilsulfonato de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-tNfluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridme-2-carboxílico

35 El compuesto del Ejemplo 1 en forma de una base libre (2,25 g) se suspendió en etanol (50 ml) y se añadió ácido bencensulfónico (0,737 g) en etanol (50 ml). La mezcla se calentó con agitación vigorosa. Todos los materiales sólidos se disolvieron para dar una solución de color rojizo. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se raspó el matraz. La formación de cristal fue lenta, se encontraron algunas semillas, se añadieron a la solución y se colocaron en el congelador. Se habían formado sólidos de color grisáceo castaños en el matraz; el material se rompió y se recogió por filtración por succión. Los sólidos se lavaron con etanol, después con hexano y se secaron al aire. Producto pesado: 2,05 g, rendimiento del 69 %.

40 Punto de fusión: 213 °C

Análisis elemental:

	Calcd.	Encontrado
C	50,59	50,24
H	3,30	3,50
N	8,74	8,54
F	11,86	11,79
Cl	5,53	5,63
S	5,00	5,16

Ejemplo 5: Preparación de una dispersión sólida 1+4 de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con polivinilpirrolidona.

- 5 En un vial sin tapa, una parte del compuesto del Ejemplo 1 en forma de una base libre se mezcló con cuatro partes de polivinilpirrolidona (PVP-25 / Kollidon® 25) y se disolvió en una cantidad suficiente de una mezcla 1:1 de acetona y etanol, hasta que todos los polvos estuvieron en solución. El vial sin tapa se puso en un horno de vacío ajustado a 40 °C y se dejó secar durante al menos 24-48 horas.

Ejemplo 6: Preparación de una dispersión sólida 1+3 de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con polivinilpirrolidona.

- 10 Una parte del compuesto de Fórmula I en forma de una base y tres partes de polivinilpirrolidona (PVP 25 / Kollidon® 25) se disolvieron en 30 partes de una mezcla 80:20 de acetona/etanol (p/p). Usando un evaporador de vacío rotatorio el disolvente se retiró a 70 °C. El residuo seco se retiró del matraz de evaporación y se tamizó (630 µm).

Ejemplo 7: Preparación de una dispersión sólida 1+7 de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con polivinilpirrolidona.

- 15 Una parte del compuesto de Fórmula I en forma de una y siete partes de PVP 25 se disolvieron en 30 partes de una mezcla 80:20 de acetona/etanol (p/p). Usando un evaporador de vacío rotatorio el disolvente se retiró a 70 °C. El residuo seco se retiró del matraz de evaporación y se tamizó (630 µm).

Ejemplo 8: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con hidroxipropilcelulosa (HPC) preparada por extrusión de fusión.

- 20 Dos partes del compuesto de Fórmula I en forma de base se mezclaron con una parte de Maltitol y siete partes de HPC-M. La mezcla se extruyó usando una extrusora de doble tornillo de laboratorio a una temperatura de 160-200 °C. El material extruido se cortó y posteriormente se molió usando un molino de impacto de laboratorio. El polvo resultante puede usarse como es, o puede formularse adicionalmente, por ejemplo para formulaciones de sobrecitos, cápsulas o comprimidos.

- 25 **Ejemplo 9: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con PVP y croscarmellosa sódica.**

- 30 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de base y 1,2 kg de PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg etanol. Esta solución se roció usando un granulador al vacío con lecho fluido en un lecho de polvo de 1,6 kg de croscarmellosa sódica a una temperatura de 60-70 °C. Después de secarse, el producto se tamizó (1 mm). El granulado puede usarse como es, o puede formularse adicionalmente, por ejemplo para formulaciones de sobrecitos, cápsulas o comprimidos.

Ejemplo 10: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con PVP y glicolato de almidón sódico.

- 35 Este material se preparó de una manera similar como se describe en el Ejemplo 9, excepto que la solución se roció en un lecho de polvo de 1,6 kg de glicolato de almidón sódico Tipo A (Explotab®)

Ejemplo 11: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con PVP y croscarmellosa sódica.

- 40 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de base y 1,6 kg of PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg de etanol. Esta solución se roció usando un granulador al vacío con lecho fluido en un lecho de polvo de 2 kg de croscarmellosa sódica a una temperatura de 60-70 °C. Después de secarse, el producto se tamizó (1 mm). El granulado puede usarse como es, o puede formularse adicionalmente, por ejemplo para formulaciones de sobrecitos, cápsula o comprimidos.

Ejemplo 12: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con PVP, croscarmellosa sódica y celulosa microcristalina.

- 45 Este material se preparó de una manera similar como se describe en el Ejemplo 11, excepto que la solución se roció en un lecho de polvo que consiste en 1 kg de croscarmellosa sódica y 1 kg de celulosa microcristalina.

Ejemplo 13: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con HPC-SL y croscarmellosa sódica.

5 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de base y 1,6 kg de HPC-SL en 20 kg de acetona. Esta solución se roció usando un granulador al vacío con lecho fluido en un lecho de polvo de 2 kg de croscarmellosa sódica a una temperatura de 40-60 °C. Después de secarse, el producto se tamizó (1 mm). El granulado puede usarse como es, o puede formularse adicionalmente, por ejemplo para formulaciones de sobrecitos, cápsulas o comprimidos.

Ejemplo 14: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con HPC-L y croscarmellosa sódica.

10 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de base y 1,6 kg de HPC-L en 28 kg de acetona. Esta solución se roció usando un granulador al vacío con lecho fluido en un lecho de polvo de 2 kg de croscarmellosa sódica a una temperatura de 40-60 °C. Después de secarse, el producto se tamizó (1 mm). El granulado puede usarse como es, o puede formularse adicionalmente, por ejemplo para formulaciones de sobrecitos, cápsulas o comprimidos.

Ejemplo 15: Comprimidos que contienen una dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico

15 El granulado del Ejemplo 11 se compactó con rodillo y se cribó a 3 y 1 mm. Posteriormente el granulado compactado se mezcló con 0,54 kg de croscarmellosa sódica, 24 g de sílice anhidra coloidal y 36 g estearato de magnesio. Esta mezcla lista para pensar, se comprimió en una prensa para comprimidos rotatoria que contenía 20, 50 y 100 mg del compuesto de Fórmula I. Los comprimidos pueden recubrirse de película para protegerse de la luz.

Ejemplo 16: Comprimidos que contienen una dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico

20 El granulado del Ejemplo 12 se compactó con rodillo y se cribó a 3 y 1 mm. Posteriormente el granulado compactado se mezcló con 0,54 kg de croscarmellosa sódica, 24 g de sílice anhidra coloidal y 36 g estearato de magnesio. Esta mezcla lista para pensar, se comprimió en una prensa para comprimidos rotatoria que contenía 20, 50 y 100 mg del compuesto de Fórmula I. Los comprimidos pueden recubrirse de película para protegerse de la luz.

Ejemplo 17: Comprimidos que contienen una dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico

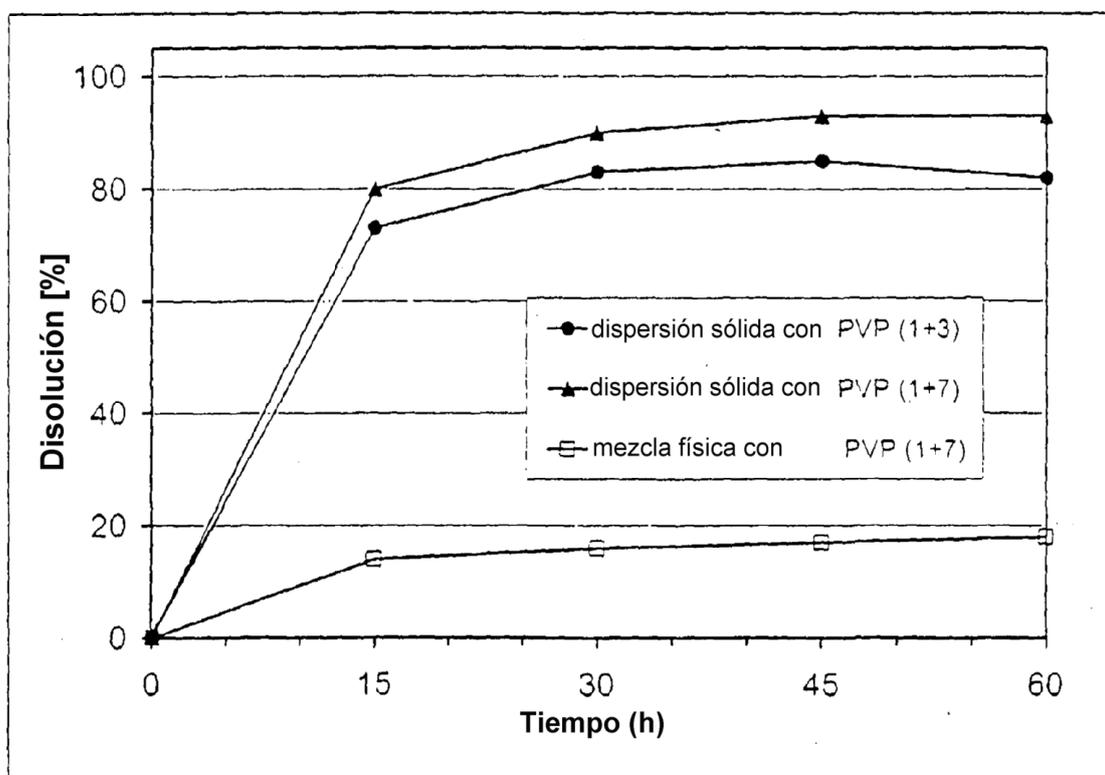
30 Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de Fórmula I en forma de base y 1,2 kg de PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg de etanol. Esta solución se roció usando un granulador al vacío con lecho fluido en un lecho de polvo que consistía en 0,8 kg de croscarmellosa sódica y 0,8 kg de celulosa microcristalina a una temperatura de 60-70 °C. Después de secarse, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se compactó con rodillo y se cribó a 3 y 1 mm. Posteriormente el granulado compactado se mezcló con 1,34 kg de croscarmellosa sódica, 24 g de sílice anhidra coloidal y 36 g de estearato de magnesio. Esta mezcla lista para pensar, se comprimió en una prensa para comprimidos rotatoria que contenía 20, 50 y 100 mg del compuesto de Fórmula I. Los comprimidos pueden recubrirse de película para protegerse de la luz.

Ejemplo 18: Comparación de la disolución del fármaco de composiciones farmacéuticas nuevas y una formulación convencional del compuesto de Fórmula I.

40 Se estudió la disolución del fármaco de las nuevas formulaciones de dispersión sólidas del Ejemplo 6 y 7 usando el aparato de paletas "Aparato 2" de la USP 28-NF 23 (La Farmacopea de los Estados Unidos USP 28 2005) a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C y una velocidad de paleta de 75 rpm. Se usaron 900 ml de tampón acetato a pH 4,5 USP con la adición de lauril sulfato sódico al 0,1 % (m/V) en forma de tensioactivo como medio de disolución. Una cantidad de dispersión sólida equivalente a 50 mg del compuesto de Fórmula I en forma de base se insertó en cada recipiente. Durante la disolución, las muestras de prueba se pasaron a través de un filtró y se determinó la cantidad disuelta de sustancias fármaco mediante espectroscopia de UV. La cantidad determinada de activo se calculó como el % de dosis total (m/m) (50 mg).

45 En la Figura 1 la disolución del fármaco de la dispersión sólida del Ejemplo 6 y 7 se comparó a una mezcla física 1+7 del compuesto de Fórmula I en forma de base con PVP 25 preparada mezclando el activo y el excipiente en un mezclador Turbula (formulación convencional).

Figura 1



Los resultados demuestran que la disolución del fármaco de la mezcla física es lenta e incompleta. Debido a la baja solubilidad del activo, solo se disuelve aproximadamente el 20 % de la dosis de 50 mg. Las dispersiones sólidas, sin embargo, muestran una disolución rápida y casi completa del activo. Aproximadamente el 90 % de la dosis, equivalente a 45 mg del compuesto aprox. de esta invención se disuelven dentro de 1 hora, a pesar de la pobre solubilidad del activo en este medio (2,3 mg/900 ml a 37 °C). Las composiciones farmacéuticas sólidas nuevas del Ejemplo 6 y 7, que contienen el activo en forma sustancialmente amorfa, muestran una clara supersaturación en comparación a la mezcla física del activo y PVP y no se observa una recristalización significativa durante al menos 1 hora. Debido a la disolución rápida, la gran capacidad para formar soluciones supersaturadas y la buena estabilidad de la solución supersaturada de las nuevas formulaciones de dispersión sólidas de esta invención se consideraron adecuadas para lograr una mejor absorción, biodisponibilidad y eficacia en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo el cáncer.

Ejemplo 19: Comparación de la biodisponibilidad oral de varias formulaciones convencionales del compuesto del Ejemplo 1 y la nueva composición farmacéutica del Ejemplo 5.

Se administró por vía oral una dosis única de los compuestos de los Ejemplos 1,2, 3, 4, y 5 a cada una de las tres ratas Wistar macho en ayunas (220-250 g; 6-8 semanas de vida). Los compuestos de los Ejemplos 1-4 se administraron por gavage oral en la formulación descrita en la Tabla 1. La dispersión sólida del Ejemplo 5 (1,25 mg de sustancia fármaco en 5 mg de PVP-25) se administró en cápsulas de tamaño 9. Se administró una cápsula por rata. Aproximadamente se recogieron 0,4 ml de sangre completa a través de un catéter permanente insertado en la yugular a: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, 24, y 48 h después de la dosis. Las muestras de sangre se centrifugaron (aprox. 5 min.) para obtener plasma que después, se transfirió a viales apropiadamente marcados y se almacenó congelado (-20 °C) hasta el análisis del fármaco precursor.

Las muestras de plasma se analizaron a través de CL/EM/EM para las concentraciones de fármaco precursor y se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando Watson LIMS.

Tabla 1. Biodisponibilidad oral comparativa en la rata para formulaciones diferentes del compuesto de Fórmula I

Ejemplo Número	Dosis (mg/kg)	Vehículo	AUC (0-int) (mg.h/l)	% F
1	5	0,5 % de tilosa en agua	17	10
1	5	0,5 % de NaCMC y 0,5 % de Tween 80 en agua	21,8	13

(continuación)

Ejemplo Número	Dosis (mg/kg)	Vehículo	AUC (0-int) (mg.h/l)	% F
2	5	0,5 % de NaCMC y 0,5 % de Tween 80 en agua	12,1	7
3	5	0,5 % de NaCMC y 0,5 % de Tween 80 en agua	16,8	10
4	5	0,5 % de NaCMC y 0,5 % de Tween 80 en agua	15,8	10
5	5	Encapsulado	42,2	25

5 La dosis de 5 mg/kg de la composición farmacéutica del Ejemplo 5 significa 5 mg de sustancia fármaco (compuesto del Ejemplo 1) por kg de peso corporal. Los valores de biodisponibilidad relativa en la rata se calculan a partir de los datos de una dosis de bolo intravenoso de 2 mg/kg en la misma cepa de ratas, usando una solución del activo en un vehículo de Cremophor RH40: etanol: agua (12,5:12,5:75). La exposición en plasma en el brazo de exposición de la suspensión en una solución de tilosa al 0,5 % (9,9 % F) refleja una sustancia fármaco cristalina, micronizada con las siguientes características: 208 °C (comienzo), 211 °C (pico), $\Delta H = 91,4$ J/g.

10 La composición farmacéutica basándose en una dispersión sólida 1+4 del compuesto de esta invención con polivinilpirrolidona (PVP-25, Ejemplo 5) proporciona una mejor absorción y exposición oral en la rata, en comparación de dos formulaciones convencionales de la base libre y tres formulaciones convencionales de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula I.

Ejemplo 20: Comparación de la exposición de una nueva composición farmacéutica y una formulación convencional del compuesto de Fórmula I

15 Se administraron dosis únicas del compuesto de esta invención en forma de una formulación convencional y una novedosa y vía oral por gavaje a ratas macho en ayunas (aprox. 250 g; 3 ratas por tiempo evaluado).

La formulación convencional fue una suspensión del compuesto de fórmula I micronizado en forma de una base en una solución acuosa de tilosa al 0,5 %.

20 La formulación novedosa la dispersión sólida granulada del Ejemplo 11, que se suspendió en agua antes de la administración.

25 Para la dosis de formulación convencional de 2, 10 y 50 mg de sustancia fármaco/kg de peso corporal, se aplicaron en un volumen de 5 ml/kg de peso corporal. Para la nueva composición del Ejemplo 11, que contiene el 10 % del compuesto de esta invención, se administró una cantidad de 20, 100 y 500 mg de gránulo/kg de peso corporal (equivalente a dosis de 2, 10 y 50 mg/kg respectivamente) en 5 ml de agua/kg de peso corporal.

Aproximadamente se recogieron 0,5 ml de sangre completa a través de un catéter permanente insertado en la yugular a 0,5, 1, 2, 4, 7, 9, y 24 h después de la dosis. Las muestras de sangre se centrifugaron para obtener plasma que después se transfirió a los viales apropiadamente marcados y se almacenaron congelados ($< -15^{\circ}\text{C}$) hasta el análisis del fármaco precursor.

30 Se analizaron las muestras de plasma a través de CL/EMEM para concentraciones de fármaco precursor y se calcularon los parámetros farmacocinéticos. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Comparación de la exposición en la rata para diferentes formulaciones del compuesto de Fórmula I

Dosis [mg/kg]	Suspensión del compuesto micronizado			Dispersión sólida suspendida en agua en agua		
	2	10	50	2	10	50
AUC [mg*h/l]	4,1	13,9	30,1	9,8	48,6	152
c_{\max} [mg/l]	0,34	1,11	2,24	1,00	5,28	12,7

35 Los datos de AUC y c_{\max} revelan diferencias significativas para la exposición del activo después de la aplicación oral de la formulación convencional y de la novedosa: la exposición obtenida después de la administración de la nueva composición es significativamente mayor en comparación a la exposición de la formulación de suspensión convencional. A dosis de 2 y 10 mg/kg de AUC aumenta mediante un factor de 2,5 a 3,5 y c_{\max} aumenta mediante un factor de 2,9 y 4,8 respectivamente, para la composición novedosa de esta invención. A las dosis mayores de

5 50 mg/kg el incremento es incluso más pronunciado: ambos valores de C_{max} de la formulación novedosa son 5 veces más altos que la suspensión convencional. Esto prueba que incluso cuando se administran dosis altas en estudios animales, la absorción y la exposición oral mejoran significativamente mediante la aplicación de composiciones novedosas de esta invención que contienen el compuesto de Fórmula I en forma de una dispersión sólida en comparación con las formulaciones convencionales de este fármaco.

Basándose en estos hallazgos puede asumirse que este nuevo tipo de composición farmacéutica, que comprende una dispersión sólida del compuesto de Fórmula I, dará como resultado una mejor absorción y exposición, una reducción en la variabilidad entre pacientes y una eficacia general superior para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, que incluyen cáncer.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una dispersión sólida que comprende al menos metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico en forma sustancialmente amorfa y una matriz farmacéuticamente aceptable.
- 5 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímero de pirrolidona de vinilo/acetato de vinilo, polialquilenglicol, polietilenglicol, hidroxialquilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, polimetacrilatos, alcohol de polivinilo, acetato de polivinilo, copolímero de alcohol de vinilo/acetato de vinilo, glicéridos poliglicolizados, goma de xantano, carragenano, quitosano, quitina, povidexina, dextrina, almidón y proteínas.
- 10 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la matriz comprende un azúcar y/o un alcohol de azúcar y/o una ciclodextrina seleccionada entre el grupo que consiste en sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, inositol, trehalosa, isomaltosa, inulina, maltodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter de ciclodextrina.
- 15 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la matriz comprende polivinilpirrolidona.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2 en la que la matriz comprende hidroxipropilcelulosa.
- 20 7. Una composición que comprende una dispersión sólida que comprende al menos metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico, sus solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos y una matriz farmacéuticamente aceptable en donde la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, copolímero de pirrolidona de vinilo/acetato de vinilo, polialquilenglicol, polietilenglicol, hidroxialquilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, polimetacrilatos, alcohol de polivinilo, acetato de polivinilo, copolímero de alcohol de vinilo/acetato de vinilo, glicéridos poliglicolizados, goma de xantano, carragenano, quitosano, quitina, povidexina, dextrina, almidón y proteínas.
- 25 8. Una composición que comprende una dispersión sólida que comprende al menos metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico, sus solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos y una matriz farmacéuticamente aceptable en donde la matriz comprende un azúcar y/o alcohol de azúcar y/o ciclodextrina seleccionada entre el grupo que consiste en sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, inositol, trehalosa, isomaltosa, inulina, maltodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina y sulfobutiléter de ciclodextrina.
- 30 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 en la que la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 en la que la matriz comprende polivinilpirrolidona.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7 en la que la matriz comprende hidroxipropilcelulosa.
- 40 12. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición farmacéutica para la aplicación oral.
13. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición farmacéutica en forma de un comprimido.
- 45 14. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición farmacéutica en forma de un cápsula.
15. Una composición como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición farmacéutica en forma de un polvo o un gránulo.
- 50 16. Un procedimiento para la preparación de una dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico en forma sustancialmente amorfa que comprende un procedimiento seleccionado entre el grupo que consiste en tecnología de fusión/fundido, extrusión de fusión en caliente, evaporización del disolvente, secado por congelación, secado por pulverización, formación de capas de polvos o gránulos, coprecipitación, tecnología de fluidos supercríticos y rotación electrostática.

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en un mamífero, que incluyen un ser humano, ya sea como agente único o en combinación con otras terapias.
- 5 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero, que incluyen un ser humano, ya sea como agente único o en combinación con otras terapias.
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el uso en el tratamiento de cáncer en un paciente humano, en combinación con una terapia citotóxica.