

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 985**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2013 PCT/EP2013/069735**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14048881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2013 E 13770659 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2900269**

54 Título: **Combinación de regorafenib y ácido acetilsalicílico para el tratamiento del cáncer colorrectal**

30 Prioridad:
25.09.2012 EP 12185852

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2018

73 Titular/es:
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (50.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE y
BAYER AG (50.0%)

72 Inventor/es:
WEBER, OLAF y
ZIEGELBAUER, KARL

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 687 985 T3

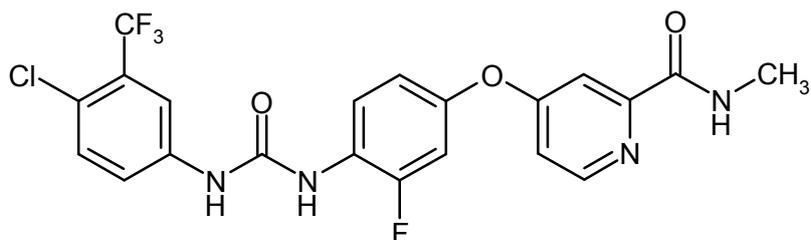
Aviso:En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Combinación de regorafenib y ácido acetilsalicílico para el tratamiento del cáncer colorrectal

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden regorafenib y ácido acetilsalicílico, o un hidrato, un solvato, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un polimorfo de los mismos, para el tratamiento, la prevención o la atención de enfermedades y afecciones de cáncer colorrectal en los seres humanos y otros mamíferos.

El regorafenib, que es la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico, un compuesto de fórmula (I)



(I)

10 es un potente agente antineoplásico y antiangiogénico que posee diversas actividades, que incluyen la actividad inhibidora sobre las moléculas de señalización VEGFR, PDGFR, raf, p38 y/o flt-3 cinasa, y se puede usar en el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones como trastornos hiperproliferativos tales como cánceres, tumores, linfomas, sarcomas y leucemias, como se describe en el documento WO 2005/009961. Actualmente, se desarrolla para el tratamiento del cáncer colorrectal y tumores del estroma gastrointestinal. Además, en el documento WO 2005/009961 se mencionan sales del compuesto de fórmula (I) tales como su clorhidrato, su mesilato y su fenilsulfonato. En el documento WO 2008/043446 se menciona el monohidrato del compuesto de fórmula (I). En el documento WO 2011/128261 se describe un procedimiento mejorado para la fabricación de regorafenib con gran pureza.

20 El ácido acetilsalicílico es un fármaco bien conocido que no solo se puede usar para tratar el dolor o reducir el riesgo de padecer un episodio o una enfermedad cardiovascular, sino que también hay indicios de que reduce el riesgo de padecer cáncer (Rothwell PM et al. (2012) Short-term effects of daily acetylsalicylic acid on cancer incidence, mortality and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomized controlled trials. *Lancet*. 379: 1602-1612).

25 Además, el ácido acetilsalicílico puede reducir la metástasis de tumores, de modo que efectúa una reducción de la mortalidad, en particular en pacientes con cáncer colorrectal (Rothwell PM et al. (2012) Effect of daily acetylsalicylic acid on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 379: 1591-1601).

30 El documento WO 2007/054303 describe regorafenib y su uso para el tratamiento de la neuropatía diabética en el que el regorafenib puede combinarse opcionalmente con un ingrediente activo adicional como el ácido acetilsalicílico.

Además, se sabe a partir del ensayo CORRECT que el regorafenib puede usarse para el tratamiento del cáncer colorrectal en una monoterapia (*Lancet*: 381: N.º 9863, páginas 303-312).

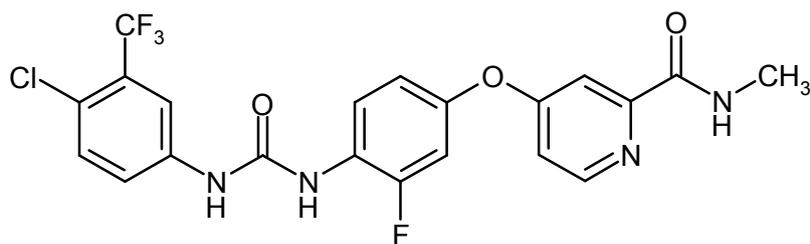
35 El documento US 2004/0121004 desvela formas de dosificación que comprenden un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como ácido acetilsalicílico, un tampón y un inhibidor de la bomba de protones (IBP) para proteger el tubo gastrointestinal.

Además, se sabe que el ácido acetilsalicílico reduce la incidencia de cáncer en pacientes portadores de cáncer colorrectal hereditario (*Lancet*: 378: N.º 9809, páginas 2081-2087).

El objetivo de la presente invención es mejorar el tratamiento del cáncer colorrectal mediante la administración de regorafenib y ácido acetilsalicílico en combinación.

40 Sorprendentemente, la combinación de regorafenib y ácido acetilsalicílico muestra una significativa mejora de la eficacia con respecto a la suma de las monoterapias. Además, se puede mejorar el perfil de los efectos secundarios (p. ej., exantema vírico de manos y pies, tensión arterial elevada, cansancio, diarrea e inflamación de las mucosas).

La presente invención se refiere a una combinación que comprende regorafenib, que es el compuesto de fórmula (I)



(I),

y ácido acetilsalicílico, o un hidrato, un solvato, un metabolito o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un polimorfo de los mismos.

5 El término “el compuesto de fórmula (I)” o “regorafenib” se refiere a la 4-4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino]-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida que se representa en la fórmula (I).

Para los fines de la invención, los solvatos son las formas de los compuestos o sus sales donde las moléculas de disolvente forman un complejo estequiométrico en estado sólido e incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agua, etanol y metanol.

10 Los hidratos son una forma específica de solvatos, donde la molécula de disolvente es agua. Los hidratos de los compuestos de la invención o sus sales son composiciones estequiométricas de los compuestos o sales con agua, tales como, por ejemplo, hemi-, mono- o dihidratos. Se da preferencia al monohidrato de regorafenib.

Para los fines de la presente invención, preferentemente, las sales son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas por los
 15 expertos en la técnica e incluyen sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico (sal de tosilato), ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico.
 20 Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de bases inorgánicas, tales como sales que contienen cationes alcalinos (p. ej., Li⁺, Na⁺ o K⁺), cationes alcalinotérreos (p. ej., Mg⁺², Ca⁺² o Ba⁺²), el catión amonio, así como sales ácidas de bases orgánicas, incluidos cationes de amonio sustituidos alifáticos y aromáticos y de amonio cuaternario, tales como los que surgen de la protonación o la peralquilación de la trietilamina, *N,N*-dietilamina, *N,N*-diclohexilamina, lisina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Se da preferencia a la
 25 sal de clorhidrato, de mesilato o de fenilsulfonato de regorafenib.

Para el fin de la presente invención, los metabolitos de regorafenib incluyen 1-óxido de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoi}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida, 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoi}amino)-3-fluorofenoxi]-N-(hidroximetil)piridin-2-carboxamida, 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoi}amino)-3-fluorofenoxi]piridin-2-carboxamida y 1-óxido de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoi}amino)-3-fluorofenoxi]piridin-2-carboxamida.
 30

Como compuestos de la presente invención son preferentes el regorafenib y el monohidrato de regorafenib.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante el uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos.

35 La presente invención también se refiere al uso de la combinación y las composiciones de la misma en la terapia del cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal pertenece al grupo de los trastornos hiperproliferativos. Este uso comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluid un ser humano, una cantidad de la combinación que es eficaz para tratar el trastorno.

40 Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos, tales como los cánceres de mama, de las vías respiratorias, cerebrales, de los órganos reproductores, del tubo digestivo, de las vías urinarias, del ojo, del hígado, de la piel, de la cabeza y el cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis a distancia. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, el carcinoma ductal invasivo, el carcinoma lobular invasivo, el carcinoma ductal preinvasor y el carcinoma lobular preinvasor.

45 Los ejemplos de cánceres de las vías respiratorias incluyen, pero sin limitación, el carcinoma de pulmón microcítico y no microcítico, así como el adenoma bronquial y el blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, el glioma del tronco cerebral y del hipotálamo, el

astrocitoma cerebelar y cerebral, el meduloblastoma, el ependimoma, así como los tumores neuroectodérmicos y pineales.

5 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, el cáncer de próstata y el de testículos. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, los cánceres de endometrio, de cuello uterino, ovárico, vaginal y vulvar, así como el sarcoma del útero.

Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero sin limitación, los cánceres de ano, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, renal, del intestino delgado y de las glándulas salivales, como cáncer colorrectal o tumores del estroma gastrointestinal (TEGI).

10 Los tumores de las vías urinarias, pero sin limitación, los cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter y de uretra.

Los cánceres del ojo incluyen, pero sin limitación, el melanoma intraocular y el retinoblastoma.

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

15 Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, el carcinoma espinocelular, el sarcoma de Kaposi, el melanoma maligno, el cáncer epitelial de células de Merkel y el cáncer de piel distinto del melanoma.

Los cánceres de la cabeza y el cuello incluyen, pero sin limitación, el cáncer laríngeo / hipolaríngeo / nasofaríngeo / orofaríngeo, de labios y de la cavidad oral.

20 Los linfomas incluyen, pero sin limitación, el linfoma relacionado con el sida, el linfoma no hodgkiniano, el linfoma cutáneo de linfocitos T, el linfoma de Hodgkin y el linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, el sarcoma del tejido blando, el osteosarcoma, el histiocitoma fibroso maligno, el linfosarcoma y el rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, la leucemia mielógena aguda, la leucemia linfocítica aguda, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielógena crónica y la tricoleucemia.

25 Estos trastornos están bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos y se pueden tratar mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

30 Con base en técnicas estándar de laboratorio conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, por pruebas estándar de toxicidad y por 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, se puede determinar fácilmente la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo que se va a administrar en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto y la dosis unitaria empleados en particular, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado y la naturaleza y el alcance de la afección tratada.

35 La presente invención proporciona además el uso del compuesto de la invención para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer colorrectal.

Administración

40 Las combinaciones de la presente invención se pueden administrar en cualquier forma y por cualquier vía eficaz, incluidas, p. ej., la oral, parenteral, enteral, intravenosa, intraperitoneal, tópica, transdérmica (p. e.j., con cualquier parche estándar), oftálmica, nasal, local, no oral, tal como por aerosol, por inhalación, subcutánea, intramuscular, bucal, sublingual, rectal, vaginal, intrarterial e intratecal, etc. Se pueden administrar solas o en combinación con ingredientes activos o inactivos.

45 Se da preferencia a una administración oral.

De forma alternativa, el ácido acetilsalicílico se puede administrar por vía intravenosa.

50 Las combinaciones de la presente invención se pueden convertir de una manera conocida en las formulaciones habituales, que pueden ser formulaciones líquidas o sólidas, p. ej., sin limitación, comprimidos normales y con recubrimiento entérico, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos, elixires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles sólidos y líquidos y emulsiones.

Se describen ejemplos de formulaciones sólidas para administración oral en la solicitud provisional de EE. UU. N.º 60/605.752.

En general, el uso de las combinaciones de la presente invención mencionadas anteriormente servirá para:

- 5 (1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solo,
- (2) permitir la administración de cantidades menores de los agentes quimioterápicos administrados,
- (3) permitir un tratamiento de quimioterapia que el paciente tolere bien, con menos complicaciones farmacológicas dañinas que las observadas con quimioterapias de un solo agente y otros tratamientos combinados determinados,
- 10 (4) permitir el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, en especial en seres humanos,
- (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos de quimioterapia estándar,
- 15 (7) proporcionar un tiempo de progresión del tumor más prolongado y/o
- (8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes antineoplásicos producen efectos antagonistas.

20 Para los fines de la invención, "combinación" no solo significa una forma farmacéutica que contiene todos los componentes (las llamadas combinaciones fijas) y envases de la combinación que contienen los componentes separados entre sí, sino también componentes que se administran de forma simultánea o secuencial, siempre que se empleen para la profilaxis o el tratamiento de la misma enfermedad.

25 La cantidad del principio activo administrado puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto y la dosis unitaria empleados en particular, el modo y el momento de la administración, el periodo de tratamiento, la edad, el sexo y el estado general de salud del paciente tratado, la naturaleza y el alcance de la afección tratada, la velocidad de metabolización y eliminación del fármaco, las posibles combinaciones de fármacos y las interacciones farmacológicas y similares.

Un aspecto de la invención de especial interés es una combinación que comprende regorafenib en una cantidad de 4 a 400 mg, preferentemente de desde 10 hasta 200 mg, más preferentemente de desde 10 hasta 100 mg.

30 Otro aspecto de la invención de especial interés es una combinación que comprende ácido acetilsalicílico en una cantidad de 50 a 100 mg, preferentemente de desde 60 hasta 500 mg, más preferentemente de desde 70 hasta 350 mg. Las dosis típicas de ácido acetilsalicílico son de 78 mg, 81 mg, 100 mg, 325 mg, 500 mg y 1000 mg.

La dosis diaria de regorafenib es de desde 10 hasta 1000 mg, preferentemente de 40 a 500 mg, más preferentemente de 80 a 320 mg, p. ej., de 160 mg.

35 La dosis diaria de ácido acetilsalicílico es de desde 50 hasta 1000 mg, preferentemente de desde 60 hasta 500 mg, más preferentemente de desde 70 hasta 350 mg. Las dosis diarias típicas de ácido acetilsalicílico son de 78 mg, 81 mg, 100 mg, 325 mg, 500 mg y 1000 mg.

40 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se administra una o más, preferentemente hasta tres, más preferentemente hasta dos veces al día. Se da preferencia a una administración por vía oral. Con cada administración, el número de comprimidos o cápsulas tomados al mismo tiempo no deberá ser superior a dos.

45 No obstante, en algunos casos puede ser ventajoso desviarse de las cantidades especificadas, en función del peso corporal, el comportamiento individual respecto al principio activo, el tipo de preparación y el momento o el intervalo durante el que se efectúa la administración. Por ejemplo, en algunos casos puede ser suficiente con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos se debe sobrepasar el límite superior especificado. En el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

50 A continuación, se dan ejemplos de una pauta de administración: En el primer ciclo, se administran dosis diarias de 160 mg de regorafenib y de 81 mg de ácido acetilsalicílico durante 3 semanas. En la semana cuatro, se administran solamente 81 mg de ácido acetilsalicílico. Después, se puede repetir el ciclo. De forma alternativa, la dosis diaria de ácido acetilsalicílico puede ser igual o menor de 325 mg (p. ej., 100 mg) o puede ser mayor de 325 mg (p. ej., 500 mg).

La combinación puede comprender cantidades eficaces del compuesto de fórmula I y de ácido acetilsalicílico, lo que proporciona una mayor eficacia terapéutica que cuando se usa cualquiera de los compuestos solo.

5 También se pueden seleccionar las proporciones relativas de cada compuesto en la combinación, con base en sus respectivos mecanismos de acción y la biología de la enfermedad. Las proporciones relativas de cada compuesto pueden variar ampliamente.

También se puede controlar la liberación de uno o más agentes de la combinación, cuando sea apropiado, para proporcionar la actividad terapéutica deseada cuando se encuentran en una forma farmacéutica unitaria, en un envase combinado, un kit o cuando están en formas farmacéuticas independientes separadas.

10 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que es relativamente no tóxico e inócua para un paciente a concentraciones consistentes con una actividad eficaz del principio activo, de modo que ninguno de los efectos secundarios atribuibles al vehículo invalida los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la afección en particular que se está tratando.

15 Para administración oral, se pueden formular los compuestos en preparaciones sólidas o líquidas, tales como dispersiones sólidas, cápsulas, pastillas, comprimidos, comprimidos oblongos, pastillas para chupar, comprimidos bucodispersables, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas farmacéuticas unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser de tipo ordinario de cubierta dura o blanda de gelatina que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

20 En otro modo de realización, se pueden formar comprimidos con los compuestos de la presente invención con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes destinados a ayudar a la ruptura y la disolución del comprimido tras su administración, tales como almidón de patata, ácido alginico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, goma arábiga, lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y para evitar la adhesión de material del comprimido a las superficies de moldes y troqueles para el comprimido, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tintes, agentes colorantes y agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria o aroma de cereza, destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y a hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en formas farmacéuticas líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y poli(alcoholes etilénicos), con o bien sin la adición de un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptables. Puede haber otros materiales diversos presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las pastillas o las cápsulas pueden estar recubiertos con goma laca, azúcar o ambos.

25 Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el principio activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican con los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como vaselina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas que se dan en la naturaleza, tales como goma arábiga o goma tragacanto, (2) fosfoglicéridos naturales, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, el monooleato de sorbitano, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, el poli(monooleato de oxietilensorbitano). Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

35 Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como la vaselina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes, tales como la sacarosa o la sacarina.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente y un conservante, tal como metilparabenos y propilparabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o intraperitoneal, como dosis inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido o una mezcla de líquidos estériles tales como agua, solución salina, soluciones acuosas de dextrosa y azúcares relacionados, un alcohol tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como polietilenglicol 400, un aceite, un ácido graso, un éster de un ácido graso, o un glicérido de un ácido graso, o un glicérido de un ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Son ilustrativos de los aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de la presente invención los derivados del petróleo y los de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, el aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite de sésamo, el aceite de semilla de algodón, el acetite de maíz, el aceite de oliva, la vaselina y el aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen el ácido oleico, el ácido esteárico, el ácido isoesteárico y el ácido mirístico. Son ésteres de ácidos grasos adecuados, por ejemplo, el oleato de etilo y el miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, de amonio y de trietanolamina de ácidos grasos y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetilalquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, de arilo y de olefina, sulfatos de alquilo, de olefina, de éter y de monoglicéridos y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y poli(oxietilenos-oxipropilenos) o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolininas, así como mezclas.

Normalmente, las composiciones parenterales de la presente invención invención contendrán de desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. De forma ventajosa, también se pueden usar conservantes y soluciones tamponadoras. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL) de desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tal formulación varía de desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 15 % en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tiene el EHL anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el EHL deseado.

Es ilustrativa de los tensioactivos usados en las formulaciones parenterales la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitano, por ejemplo, el monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones se pueden formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfoglicérido natural tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, el poli(estearato de oxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, el heptadecaetilenoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como el poli(monooleato de oxietilensorbitol), o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, el poli(monooleato de oxietilensorbitano).

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Son diluyentes y disolventes que se pueden emplear, por ejemplo, el agua, la solución de Ringer, las soluciones isotónicas de cloruro de sodio y las soluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente, se emplean aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura normal, pero líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto, se funde en el recto y libera el fármaco. Son materiales de este tipo, por ejemplo, la manteca de cacao y el polietilenglicol.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposómicas, de microesferas poliméricas y de geles poliméricos que se conocen en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de una dispersión sólida. La dispersión sólida puede ser una solución sólida, una solución vítrea, una suspensión vítrea, una precipitación amorfa en un vehículo cristalino, una formación eutéctica o monotéctica, compuesta o compleja y combinaciones de

las mismas.

Un aspecto de la invención de especial interés es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, en la que la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, un polialquilenglicol (es decir, polietilenglicol), una hidroxialquilcelulosa (es decir, hidroxipropilcelulosa), una hidroxialquilmetilcelulosa (es decir, hidroxipropilmetilcelulosa), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, polimetacrilatos, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), copolímero de alcohol vinílico y acetato de vinilo, poli(glicéridos glucolizados), goma xantana, carragenina, quitosano, quitina, polidextrina, dextrina, almidón y proteínas.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, en la que la matriz comprende un azúcar y/o un alcohol de azúcar y/o una ciclodextrina, por ejemplo, sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, inositol, trehalosa, isomaltosa hidrogenada, inulina, maltodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina o éter sulfobutílico de ciclodextrina.

Otros vehículos adecuados que son útiles para la formación de la matriz de la dispersión sólida incluyen, pero sin limitación, alcoholes, ácidos orgánicos, bases orgánicas, aminoácidos, fosfolípidos, ceras, sales, ésteres de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano y urea.

La dispersión sólida de regorafenib en la matriz puede contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables determinados, tales como tensioactivos, cargas, disgregantes, inhibidores de la recristalización, plastificantes, desespumantes, antioxidantes, antiadherentes, modificadores del pH, deslizantes y lubricantes.

La dispersión sólida de la invención se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica de la fabricación de dispersiones sólidas, tales como la tecnología de fusión/en fundido, la extrusión en caliente de masa fundida, la evaporación del disolvente (es decir, liofilización, secado por pulverización o formación de capas de polvos o gránulos), la coprecipitación, la tecnología de fluidos supercríticos y el procedimiento giratorio electrostático.

Las composiciones de la invención pueden contener también otros ingredientes convencionales de formación de compuestos farmacéuticamente aceptables, en general conocidos como vehículos o diluyentes, según se necesite o desee. Para preparar tales composiciones en formas farmacéuticas apropiadas se pueden usar procedimientos convencionales.

Los ingredientes farmacéuticos usados comúnmente que se pueden usar como apropiados para formular la composición para la vía de administración deseada incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, celulosa en polvo y carbón vegetal activado);

propulsores de aerosoles (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ y CCIF_3);

agentes de desplazamiento del aire (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, polímeros en bloque, caucho natural y sintético, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno y butadieno);

agentes tamponadores (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado)

agentes de vehículo (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, jarabe de goma arábica, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de

cacahuete, aceite de sésamo, cloruro de sodio bacteriostático para inyectables y agua bacteriostática para inyectables)

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, edetato disódico y ácido edético)

5 **colorantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, rojo de FD&C N.º: 3, rojo de FD&C N.º: 20, amarillo de FD&C N.º: 6, azul de FD&C N.º: 2, verde de D&C N.º: 5, naranja de D&C N.º: 5, rojo de D&C N.º: 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

agentes clarificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, **cetomacrogol**, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietileno 50);

10 **agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gelatina y ftalato de acetato de celulosa)

aromatizantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita y vainillina);

humectantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gliclerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes de levigación (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite mineral y glicerol);

15 **aceites** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de maní, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases para pomadas (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas);

20 **potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, monohidroxialcoholes o polihidroxialcoholes, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

plastificantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo y glicerol);

25 **disolventes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyectables, agua estéril para inyectables y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

30 **bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

tensoactivos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitano);

35 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, goma tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

antiadherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, esteatato de magnesio y talco);

40 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, ácido alginico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelatinizado);

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato dibásico de calcio, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

45 **agentes de recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa y goma laca);

- excipientes de compresión directa para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fosfato de calcio dibásico);
- 5 **disgregantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poliacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glucolato sódico de almidón y almidón);
- deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);
- 10 **opacificantes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio);
- agentes de pulido para comprimidos** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de carnauba y cera blanca);
- agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina);
- agentes de tonicidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, dextrosa y cloruro de sodio)
- 15 **agentes de aumento de la viscosidad** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y goma tragacanto); y
- 20 **agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, pero sin limitación, heptadecaetilenoxicetanol, lecitina, monooleato de sorbitol, poli(monooleato de oxietilensorbitol y poli(estearato de oxietileno). Se cree que un experto en la técnica, usando la información precedente, puede usar la presente invención en todo su alcance.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación farmacéutica que comprende regorafenib o un metabolito de regorafenib, metabolito que se selecciona entre el grupo que consiste en 1-óxido de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-metilpiridina-2-carboxamida, 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]-N-(hidroximetil)-piridin-2-carboxamida, 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]piridina-2-carboxamida y 1-óxido de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}amino)-3-fluorofenoxi]piridin-2-carboxamida, y ácido acetilsalicílico, o un hidrato, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en la terapia del cáncer colorrectal.
- 10 2. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la terapia del cáncer colorrectal en la que la combinación es una combinación de regorafenib y ácido acetilsalicílico.
3. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en la terapia del cáncer colorrectal en la que la combinación contiene regorafenib en una cantidad de 10 a 1000 mg y ácido acetilsalicílico en una cantidad de 50 a 1000 mg.
- 15 4. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en la terapia del cáncer colorrectal en la que la combinación contiene regorafenib en una cantidad de 10 a 200 mg y ácido acetilsalicílico en una cantidad de 60 a 500 mg.
5. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 para su uso en la terapia del cáncer colorrectal en la que la combinación contiene regorafenib en una cantidad de 10 a 100 mg y ácido acetilsalicílico en una cantidad de 70 a 350 mg.
- 20 6. La combinación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la terapia del cáncer colorrectal en la que la combinación es un envase de combinación que contiene los componentes separados entre sí.
7. La combinación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la terapia del cáncer colorrectal en la que los componentes se administran de forma simultánea o secuencial.