



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 306 216**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05791660 .3**

(86) Fecha de presentación : **29.08.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1796642**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas en forma de dispersiones sólidas para el tratamiento de cáncer.**

(30) Prioridad: **27.08.2004 US 604753 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

(73) Titular/es: **Bayer Pharmaceuticals Corporation**
400 Morgan Lane
West Haven, Connecticut 06516-4175, US

(72) Inventor/es: **Schueckler, Fritz**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 306 216 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

Composiciones farmacéuticas en forma de dispersiones sólidas para el tratamiento de cáncer.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas, a procedimientos para preparar estas nuevas composiciones farmacéuticas y a su uso para tratar trastornos hiperproliferativos, tales como cáncer, como un solo agente o junto con otras terapias.

10 **Antecedentes de la invención**

Las diarilureas son una clase de inhibidores de serina-treonina quinasa así como inhibidores de tirosina quinasa conocidos en la técnica. Las siguientes publicaciones ilustran su utilidad como ingrediente activo en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales 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.

Riedl et al., *Book of Abstracts*, 92° AACR Meeting, Nueva Orleans, LA, EE.UU., resumen 4956.

Khire et al., *Book of Abstracts*, 93° AACR Meeting, San Francisco, CA, EE.UU., resumen 4211.

Lowinger et al., *Curr. Pharm. Design* 2002, 8, 99-110.

Carter et al., *Book of Abstracts*, 92° AACR Meeting, New Orleans, LA, EE.UU., resumen 4954.

Vincent et al., *Book of Abstracts*, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1900.

Hilger et al., *Book of Abstracts*, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1916.

Moore et al., *Book of Abstracts*, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1816.

Strumberg et al., *Book of Abstracts*, 38° ASCO Meeting, Orlando, FL, EE.UU., resumen 121.

Las omega-carboxiaril difenil ureas se describen en los documentos WO 00/42012 (publicado el 20 de julio de 2000), WO 00/41698 (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,

y las solicitudes de Estados Unidos en trámite junto con la presente:

09/758,547, presentada el 12 de enero de 2001,

09/889,227, presentada el 12 de julio de 2001,

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.

En particular, se ha descubierto que la difenil urea de Fórmula I, denominada también "BAY 43-9006" o metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, es un potente inhibidor de las quinasas raf, VEGFR-2, p38, y PDGFR. Estas enzimas son todas dianas moleculares de interés para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, incluyendo cáncer. Por lo tanto, el compuesto de Fórmula I se usará como medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Las siguientes publicaciones describen la urea de fórmula I y composiciones farmacéuticas que la contienen: WO-03/068228, US 2003/144278, US 2003/207872, WO 03/047523.

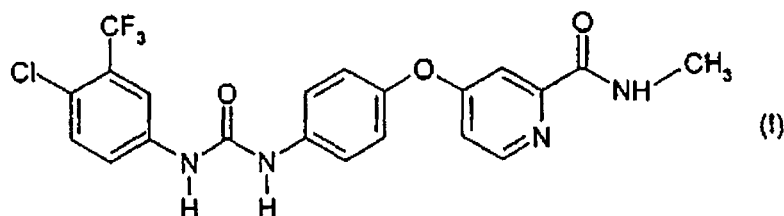
Una vía preferida para administrar el fármaco es a través de la cavidad oral. Esta vía proporciona mayor confort y comodidad de dosificación. La biodisponibilidad conseguida después de la administración oral es una medida de la utilidad potencial de una forma de dosificación oral de un fármaco. La biodisponibilidad después de la aplicación oral depende de diversos factores, tales como la solubilidad del ingrediente activo en medios acuosos, la potencia de la dosis, la disolución de la forma de dosificación, la absorción a través del tracto gastrointestinal y el efecto de la primera pasada.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas sólidas para aplicación oral que contienen el compuesto de Fórmula I, que dan como resultado una mejor disolución, absorción y exposición en mamíferos, mejoraron la variabilidad entre pacientes, y se desea una mejora de la eficacia global en la clínica.

Descripción de la invención

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida del compuesto de Fórmula I a continuación.

La Fórmula I es la siguiente:



El término “el compuesto de Fórmula I”, o “el compuesto de esta invención” no se refiere únicamente a metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico como se representa en la Fórmula I, sino que también se refiere a sus solvatos, hidratos y sales farmacéuticamente aceptables, o una combinación de los mismos.

La presente invención se refiere a

(i) nuevas composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula I en forma de una dispersión sólida, que incluye soluciones sólidas, soluciones vítreas, suspensiones vítreas, precipitaciones amorfas en un soporte cristalino, eutécticos o monotécticos, formación de compuesto o complejo y combinaciones de los mismos,

(ii) procedimientos para preparar estas nuevas composiciones farmacéuticas, y

(iii) el uso de estas composiciones para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cáncer, como un solo agente, o junto con otras terapias anti-cáncer.

En los siguientes párrafos, los diferente tipos de dispersiones sólidas (soluciones sólidas, soluciones vítreas, suspensiones vítreas, precipitaciones amorfas en un vehículo cristalino, eutécticos o monotécticos, formación de compuesto o complejo y combinaciones de los mismos) se denominan de forma colectiva “dispersión sólida”.

Una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención comprende una dispersión sólida que comprende al menos el compuesto de Fórmula I y una matriz farmacéuticamente aceptable.

El término “matriz” o “agentes matriciales” como se usa en este 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.

Un aspecto de la invención de particular interés es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, en la que la matriz comprende un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona/vinilacetato, polialquilenglicol (es decir, polietilenglicol), hidroxialquil celulosa (es decir, hidroxipropil celulosa), hidroxialquil metil celulosa (es decir, hidroxipropil metil celulosa), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, etil celulosa, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, copolímero de alcohol vinílico/acetato de vinilo, glicéridos poliglicolizados, goma de xantano, carragenano, quitosano, quitina, polidextrina, dextrina, almidón, proteínas o combinaciones de los mismos.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, en la que la matriz comprende un azúcar y/o alcohol de azúcar y/o ciclodextrina, por ejemplo sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa,

ES 2 306 216 T3

rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, inositol, trehalosa, isomalta, inulina, maltodextrina, b-ciclodextrina, hidroxipropil-b-ciclodextrina, sulfobutil éter ciclodextrina o combinaciones de los mismos.

Un aspecto de la invención de particular interés es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida que es un co-precipitado amorfo de un compuesto de Fórmula I y polivinilpirrolidona.

Los excipientes adecuados adicionales que son útiles en la formación de la matriz de la dispersión sólida incluyen, aunque sin limitación, alcoholes, ácidos orgánicos, bases orgánicas, aminoácidos, fosfolípidos, ceras, sales, ésteres de ácido graso, ésteres de ácido graso de polioxietilen sorbitano, y urea.

La dispersión sólida del compuesto de Fórmula I en la matriz puede contener ciertos ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales, tales como vehículos, tensioactivos, cargas, disgregantes, inhibidores de recristalización, plastificantes, antiespumantes, antioxidantes, antiadherentes, modificadores del pH, emolientes y lubricantes.

Un vehículo de acuerdo con esta invención es un excipiente, que se carga con una mezcla, compuesta por al menos el agente matricial y el compuesto de esta invención, durante el procedimiento de fabricación de la dispersión sólida, por ejemplo por extrusión de masa fundida, contracolado por fusión, granulación, coagulación, procedimientos de evaporación de disolvente (por ejemplo, estratificación, recubrimiento, granulación), y de esta manera se convierte en una parte integral de la dispersión sólida.

En una realización de esta invención, la matriz comprende un polímero soluble en agua.

En otra realización, al menos uno del grupo de polivinilpirrolidona, copovidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polietilenglicol y óxido de polietileno se usa como agente matricial en la dispersión sólida.

En otra realización, se usa polivinilpirrolidona como agente matricial.

Otra realización comprende hidroxipropil celulosa como agente matricial.

Otro aspecto de la invención de particular interés son dispersiones sólidas que contienen croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, hidroxipropil celulosa poco sustituida (L-HPC), almidón, celulosa microcristalina o una combinación de los mismos como vehículo o disgregante.

En una realización, la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica.

En otra realización, la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona y almidón glicolato sódico.

En otra realización, la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina.

En otra realización, la dispersión sólida comprende hidroxipropil celulosa y croscarmelosa sódica.

En otra realización más, la dispersión sólida comprende hidroxipropil celulosa y al menos un excipiente, que es un azúcar, alcohol de azúcar, ciclodextrina o una combinación de los mismos.

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/fundido, contracolado por fusión, granulación, coagulación, evaporación de disolvente (por ejemplo, liofilización, secado por pulverización, secado por vacío, estratificación de polvos o gránulos, granulación de polvos o gránulos en lecho fluido), co-precipitación, tecnología de fluido supercrítico y procedimiento de rotación electrostática.

Las técnicas de extrusión de masa fundida o evaporación de disolvente son procedimientos adecuados para la preparación de formulaciones de dispersión sólida de esta invención.

Un disolvente adecuado para fabricar dispersiones sólidas por procedimientos de evaporación de disolvente tales como secado por pulverización, estratificación y granulación en lecho fluido puede ser cualquier compuesto, en el que el compuesto de Fórmula I pueda 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. Pueden usarse también disolventes de menor volatilidad, tales como dimetil acetamida o dimetilsulfóxido. Pueden usarse también mezclas de disolventes, así como mezclas con agua siempre y cuando el fármaco y, si fuera necesario, el agente matricial sean suficientemente solubles para que el procedimiento sea practicable.

Un aspecto de la invención de particular interés es una composición farmacéutica en la que el compuesto de Fórmula I es sustancialmente amorfo.

Otro aspecto de la invención de particular interés es una dispersión sólida del compuesto de Fórmula I, en la que la matriz es un polímero de polivinilpirrolidona.

Otro aspecto de la invención de particular interés es una dispersión sólida del compuesto de Fórmula I, en la que la matriz es un polímero de hidroxipropilcelulosa.

Otro aspecto de esta invención que es de particular interés es una nueva composición farmacéutica que comprende un co-precipitado de un compuesto de fórmula I y una matriz.

Esta composición farmacéutica se utilizará para conseguir 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, y/o variabilidad entre pacientes en mamíferos. Un paciente, para los fines de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, en necesidad de tratamiento para la afección o enfermedad particular, incluyendo el tratamiento profiláctico.

Para administración oral, la dispersión sólida descrita en este documento puede formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como polvo, gránulos, pellas, comprimidos, cápsulas, grageas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos, pastillas, fundidos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y puede prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Para este fin, la dispersión sólida puede estar compuesta con excipientes convencionales, por ejemplo aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, disolventes, tensioactivos, espesantes y estabilizadores, materiales de recubrimiento así como agentes aromatizantes, edulcorantes, aromatizantes y agentes colorantes.

Se cree que un especialista en la técnica, utilizando la información anterior, puede utilizar la presente invención en toda su extensión. La formulación oral del compuesto de Fórmula I se refiere a un amplio intervalo de dosificaciones tales como una dosificación diaria de 1 mg, 10 mg, 100 mg, o incluso 1 g y otras. Esto se conseguiría, por ejemplo, modificando la composición y tamaño del comprimido o cápsula, y/o administrando múltiples comprimidos o cápsulas por día al paciente en necesidad del mismo. Como alternativa, la formulación de dispersión sólida puede dosificarse también en formas tales como polvos, gránulos, comprimidos masticables o dispersables, o mediante dispersiones de cualquier formulación sólida adecuada en un líquido adecuado antes de su uso, por ejemplo si el régimen de dosificación óptimo ya no fuera consistente con un tamaño factible del comprimido o cápsula.

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

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

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, aunque sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, aunque sin limitación, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, aunque sin limitación glioma del tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, endimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, aunque sin limitación, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, aunque sin limitación, cáncer endometrial, del cuello del útero, de ovarios, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, aunque sin limitación, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrica, pancreática, rectal, del intestino delgado, y de la glándula salivar.

Los tumores del tracto urinario incluyen, aunque sin limitación, cánceres de la vejiga, del pene, del riñón, de la pelvis renal, del uréter y de la uretra.

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

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

Los cánceres de piel incluyen, aunque sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel que no es melanoma.

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

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

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

Las leucemias incluyen, aunque sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenous crónica, y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, aunque existen también con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La cantidad total del ingrediente activo (compuesto de Fórmula I) a administrar por vía oral usando la composición farmacéutica de la presente invención variará generalmente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante ensayos de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales 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 pueden determinarlas fácilmente los especialistas en la técnica. La cantidad de ingrediente activo administrado puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo y tiempo de administración, el periodo de tratamiento, la edad, sexo y estado general del paciente tratado, la naturaleza y extensión de la afección tratada, la velocidad del metabolismo y excreción del fármaco, las combinaciones potenciales de fármaco e interacciones fármaco-fármaco, y similares.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse como el único agente o junto con una o más terapias distintas, donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptable. Por ejemplo, pueden combinarse con agentes citotóxicos, inhibidores de transducción de señales, o con otros agentes o terapias anti-cáncer, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con agentes anti-cancerosos citotóxicos. Los ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en la 11ª Edición del Merck Index (1996). Estos agentes incluyen, aunque sin limitación, asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfámid, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecan, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecan, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para usar con las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, aunque sin limitación, aquellos compuestos reconocidos que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, aunque sin limitación, aminoglutetimid, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfan, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil estradiol, 5-fluorodeoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fludarabina fosfato, flouximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, mitotano, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetil-melamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes anti-cancerosos citotóxicos adecuados para usar junto con las composiciones de la invención incluyen también principios citotóxicos descubiertos recientemente 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 de kinesina fusiforme Eg5 (Wood *et al.*, Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370-377).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con otros inhibidores de transducción de señales. Son de particular interés los inhibidores de transducción de señales dirigidos 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 ligandos respectivos. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, aunque sin limitación, terapias de anticuerpo tales como Herceptina (trastuzumab), Erbitux (cetuximab), y pertuzumab. Los ejemplos de dichas terapias incluyen también, aunque sin limitación, inhibidores quinasa de molécula pequeña 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 (Bridges, Curr. Med. Chem. 1999, 6, 825-843), GW-2016 (Lackey *et al.*, 92^o AACR Meeting, New Orleans, 24-28 de marzo de 2001, resumen 4582), CP-724,714 (Jani *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3122), HKI-272 (Rabindran *et al.*, Cancer Res. 2004, 64, 3958-3965), y EKB-569 (Greenberger *et al.*, 11^o NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs en Cancer Therapy, Amsterdam, 7-10 de noviembre de 2000, resumen 388).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con otros inhibidores de transducción de señales dirigidos a quinasas receptoras de las familias del dominio de quinasas de escisión (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms, y similares), y sus ligandos respectivos. Estos agentes incluyen, aunque sin limitación, anticuerpos tales como Avastina (bevacizumab). Estos agentes incluyen también, aunque sin limitación, inhibidores de moléculas pequeñas tales como STI-571/Gleevec (Zvelebilo, 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.*, 92nd AACR Meeting, New Orleans, 24-28 de marzo de 2001, resumen 3152), AG-13736 (Herbst *et al.*, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 16 (supl 1), resumen C253), KRN-951 (Taguchi *et al.*, 95^o 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), y AZD-2171 (Hennequin *et al.*, Proceedings 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 la ruta de transducción de Raf/MEK/ERK (Avruch *et al.*, Recent Prog. Horm. Res. 2001, 56, 127-155), o la ruta de PKB (akt) (Lawlor *et al.*, J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910). Estos incluyen, aunque sin limitación, 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 de histona desacetilasa. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, aunque sin limitación, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), LAQ-824 (Ottmann *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3024), LBH-589 (Beck *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3025), MS-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 anti-cancerosos tales como inhibidores de proteasoma, e inhibidores de m-TOR. Estos incluyen, aunque sin limitación, borte-zomib (Mackay *et al.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, Resumen 3109), y CCI-779 (Wu *et al.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3 849).

Generalmente, el uso de agentes anti-cancerosos citotóxicos y/o citostáticos junto con las composiciones farmacéuticas de la presente invención servirá para:

(1) producir una mayor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor comparado con la administración del agente en solitario.

(2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes administrados.

(3) proporcionar un protocolo de tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en pacientes con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras ciertas terapias combinadas.

(4) permitir tratar un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos.

(5) proporcionar una mayor velocidad de respuesta entre los pacientes tratados.

(6) proporcionar un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados comparado con los tratamientos de quimioterapia convencionales.

(7) proporcionar un mayor tiempo para la progresión del tumor, y/o

(8) producir resultados de eficacia y tolerancia al menos tan buenos como los de los agentes usados en solitario, comparados con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes cancerosos producen efectos antagonistas.

Se cree que un especialista en la técnica, usando la información anterior y la información disponible en la técnica, puede utilizar la presente invención en toda su extensión.

El Ejemplo 1 se refiere a una preparación del compuesto usado en esta invención. Las formulaciones de dispersión sólida representativas del compuesto de esta invención se describen en los Ejemplos 2, 3, y 4.

Ejemplos

Ejemplo 1

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

Un procedimiento de de preparación de BAY 43-9006 (metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico) se describe en Bankston *et al.* "A Scaleable Synthesis 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

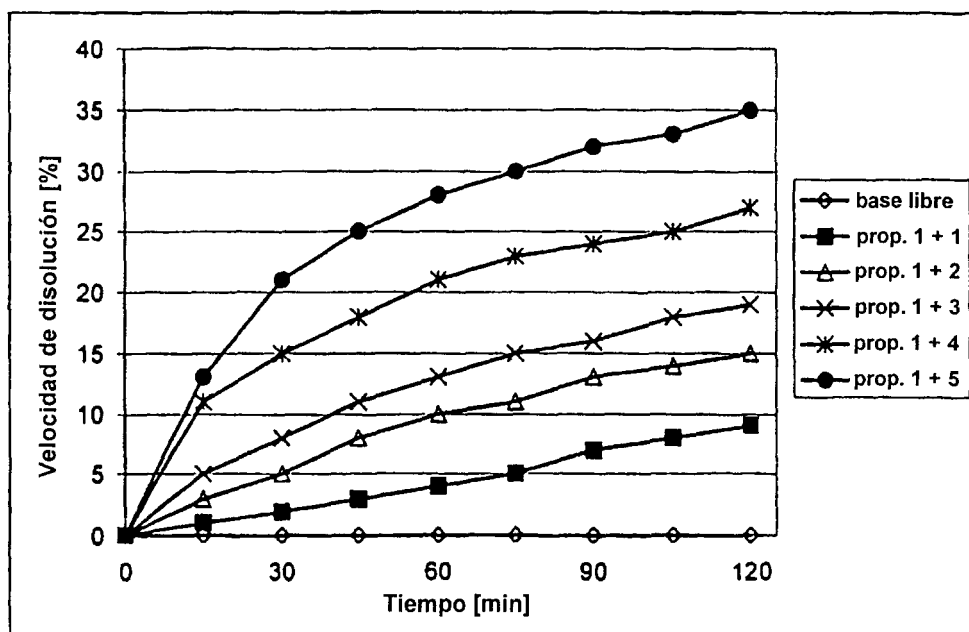
Preparación de una dispersión sólida 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, y 1:5 del compuesto del Ejemplo 1 con polivinilpirrolidona

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

Las propiedades de disolución *in vitro* de las composiciones farmacéuticas del Ejemplo 2 se comparan con aquellas de la base libre del Ejemplo 1 como se representa en el siguiente perfil de disolución.

Basándose en estos datos, puede suponerse que la administración oral del compuesto de la presente invención, en forma de una dispersión sólida, dará como resultado una absorción y biodisponibilidad mejorada en seres humanos, comparado con una formulación convencional.

Perfil de Disolución



Perfiles de disolución *in vitro* de dispersiones sólidas del compuesto de la presente invención en diversas cantidades de polivinilpirrolidona (proporciones que variaban de 1:1 a 1:5).

Ejemplo 3

Preparación de una dispersión sólida 1:3 del compuesto del Ejemplo 1 con hidroxipropil celulosa

En un recipiente resistente al calor, una parte del compuesto del Ejemplo I como base libre se mezcló minuciosamente con tres partes de hidroxipropil celulosa (HPC-L), se fundieron juntos a una temperatura >200°C en una placa calefactora, después se volvieron a enfriar a temperatura ambiente.

ES 2 306 216 T3

Ejemplo 4

Preparación de una dispersión sólida 1:5 del compuesto del Ejemplo 1 con almidón y polietilenglicol

5 En un recipiente resistente al calor, una parte del compuesto del Ejemplo 1 como base libre se mezcló minuciosamente con 4 partes de almidón y una parte de polietilenglicol (PEG 6000), se fundieron juntos a una temperatura >200°C en una placa calefactora, y después se enfriaron a temperatura ambiente.

10 Se cree que este nuevo tipo de composición farmacéutica, que comprende una dispersión sólida del compuesto de Fórmula I, dará como resultado una biodisponibilidad mejorada, una variabilidad entre pacientes mejorada y una mejor eficacia global para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, incluyendo cáncer.

15 Basándose en estos hallazgos puede suponerse que este nuevo tipo de composición farmacéutica, que comprende una dispersión sólida del compuesto de Fórmula I, dará como resultado una absorción y exposición mejoradas, una variabilidad entre pacientes reducida y una mejor eficacia global para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cáncer.

20

25

30

35

40

45

50

55

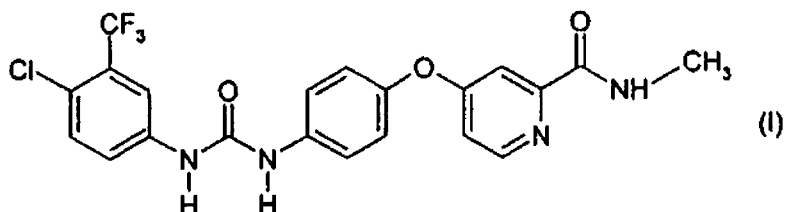
60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico y/o sales, hidratos, solvatos de la misma en forma de una dispersión sólida.

2. Una composición que comprende una dispersión sólida que comprende al menos el compuesto de Fórmula I y una matriz farmacéuticamente aceptable.



3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la matriz comprende excipientes poliméricos o excipientes no poliméricos capaces de disolver o dispersar el compuesto de Fórmula I.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la matriz comprende una combinación de excipientes poliméricos y excipientes no poliméricos capaces de disolver o dispersar el compuesto de Fórmula I.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la matriz comprende un polímero soluble en agua.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la matriz comprende al menos un polímero del grupo constituido por polivinilpirrolidona, copovidona, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polietilenglicol u óxido de polietileno.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la matriz comprende polivinilpirrolidona.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la proporción en peso del compuesto de Fórmula I calculado como disolvente-base libre a polivinilpirrolidona es entre 1:0,5 y 1:20.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la matriz comprende hidroxipropil celulosa.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la proporción en peso del compuesto de Fórmula I calculado como disolvente-base libre a hidroxipropil celulosa es entre 1:0,5 y 1:20.

11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la dispersión sólida comprende croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona, hidroxipropil celulosa poco sustituida, almidón, celulosa microcristalina o una combinación de los mismos.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona y croscarmelosa sódica.

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona y almidón glicolato sódico.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la dispersión sólida comprende hidroxipropil celulosa y croscarmelosa sódica.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la dispersión sólida comprende hidroxipropil celulosa y al menos un excipiente que es un azúcar, alcohol de azúcar, ciclodextrina.

17. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la dispersión sólida es sustancialmente homogénea.

18. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene el compuesto de Fórmula I en forma sustancialmente amorfa.

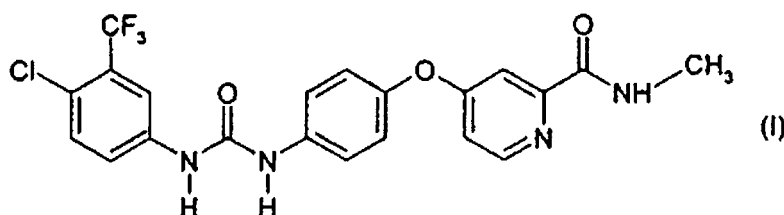
19. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición farmacéutica para aplicación oral.

20. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición farmacéutica en forma de comprimido.

21. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición farmacéutica en forma de cápsula.

22. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición farmacéutica en forma de polvo, granulado o sobre.

23. Un procedimiento para la preparación de una dispersión sólida del compuesto de Fórmula I



que comprende exponer simultáneamente el compuesto de Fórmula I y al menos una matriz a técnicas de extrusión de masa fundida, contracolado por fusión, granulación, coagulación, técnicas de evaporación de disolvente o una combinación de los mismos.

24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la dispersión sólida se prepara exponiendo el compuesto de Fórmula I y al menos un agente matricial a extrusión de masa fundida.

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la dispersión sólida se prepara exponiendo el compuesto de Fórmula I y al menos un agente matricial a técnicas de evaporación de disolvente.

26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23 a 25 en el que la dispersión sólida se trata adicionalmente con al menos una etapa de procesamiento adicional, que es molienda, tamizado, compactación con rodillo, pulverización, cribado, mezcla o una combinación de las mismas.

27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23 a 26 que comprende la etapa adicional de formar una composición de la dispersión sólida con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla y conformar esta mezcla en comprimidos, llenar cápsulas o sobres.

28. Una composición farmacéutica, producida por un procedimiento de las reivindicaciones 23 a 27.

29. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 28 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en un mamífero, incluyendo un ser humano, como un agente único o junto con otras terapias.

30. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 28 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, como un agente único o junto con otras terapias.

31. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 28 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano, como un agente único o junto con radioterapia.

32. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 28 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un paciente humano, en combinación con una terapia citotóxica.

33. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 28 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer en un paciente humano, en combinación con otra terapia anti-cáncer dirigida a cualquiera de VEGFR, PDGFR, src, abl flt-3, EGFR, HER-2, aurora, raf, MEK, ERK, PI-3 quinasa, AKT, mTOR, o HDAC.