



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 612**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06707141 .5**

96 Fecha de presentación : **22.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1868579**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.12.2007**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende una difenilurea sustituida con omega-carboxiarilo para el tratamiento del cáncer.**

30 Prioridad: **07.03.2005 US 658827 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.02.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Wollenschlager, Axel y
Schuckler, Fritz**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

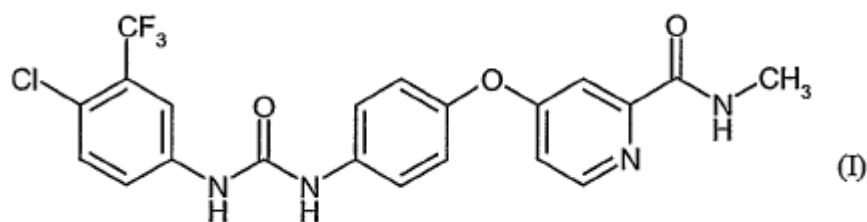
DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas novedosas y a su uso para tratar trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer, como único agente o bien en combinación con otros tratamientos contra el cáncer y a su procedimiento de preparación.

Antecedentes de la invención

La diarilureas son una clase de inhibidores de la serina-treonina cinasa así como inhibidores de la tirosina cinasa conocidos en la técnica (Smith y *col.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2775-2778, Lowinger y *col.*, Clin. Cancer Res. 2000, 6 (suplemento), 335, Lyons y *col.*, Endocr.-Relat. Cancer 2001, 8, 219-225, Lowinger y *col.*, Curr. Pharm. Design 2002, 8, 99-110). Se desvelan omega-carboxiarildifenilureas en los documentos WO00/42012 y WO00/41698. En particular, se ha descubierto que la difenilurea de fórmula (I),



también denominada "BAY 43-9006" o 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]-amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores potentes de raf, VEGFR-2, p38 y PDGFR cinasas. Estas enzimas son todas dianas moleculares de interés para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, incluyendo el cáncer. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) se usará como medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

El documento EE.UU 2003/012359 describe el uso de inhibidores de la vía RAF-MEK-ERK como BAY 43-9006 para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica. Se describen varias posibles composiciones farmacéuticas que comprenden comprimidos, cápsulas, jarabes, suspensiones o soluciones para, por ejemplo, inyección.

A pesar del progreso descrito en la técnica con respecto a los inhibidores de las quinasas, sigue existiendo una necesidad de medicamentos mejorados para el tratamiento del cáncer. En particular, sigue existiendo una necesidad de composiciones farmacéuticas orales mejoradas que puedan ingerirse fácilmente y por tanto aumentaría

el cumplimiento del paciente. La composición farmacéutica oral ha de proporcionar un nivel en plasma del agente activo que sea suficiente para un tratamiento eficaz. Esto depende de la solubilidad y el comportamiento de liberación del agente activo. En el caso de una composición farmacéutica sólida son importantes las propiedades de disolución y la estabilidad química y mecánica. Con el fin de apoyar un cumplimiento alto, la composición farmacéutica oral no debería ingerirse más de tres veces al día, cuanto menos mejor, y en el caso de un comprimido las dimensiones del comprimido no deberían ser demasiado grandes para permitir que pueda tragarse bien. Las dimensiones de un comprimido dependen de la cantidad de agente activo necesaria para un tratamiento eficaz y de las cantidades de los excipientes. El tipo y la cantidad de los excipientes en combinación con el procedimiento de preparación son esenciales para las propiedades de liberación, la biodisponibilidad del compuesto en mamíferos, la estabilidad y la aplicabilidad industrial del procedimiento de fabricación de la composición farmacéutica.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprenda el compuesto de fórmula (I) que no deba aplicarse más de tres veces al día con el fin de conseguir un nivel en plasma eficaz del compuesto de fórmula (I). En el caso de un comprimido o cápsula como composición farmacéutica oral no debería ser demasiado grande para proporcionar que se trague bien y no deberían ingerirse más de dos al mismo tiempo.

Descripción de la invención

La presente invención está relacionada con una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) en una concentración alta y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, con el uso de la composición para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, como único agente o bien en combinación con otros tratamientos contra el cáncer, y con el procedimiento para la preparación de dicha composición.

Sorprendentemente la composición farmacéutica según la invención tiene una buena biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I), y se consigue un nivel en plasma eficaz. Además la composición farmacéutica según la invención proporciona una buena estabilidad del compuesto de fórmula (I).

Aunque los comprimidos según la invención tienen una concentración alta del compuesto de fórmula (I), sorprendentemente muestran buenas propiedades de liberación, buena biodisponibilidad, estabilidad alta y una dureza suficiente. Debido al

hecho de que la composición farmacéutica según la invención comprende el compuesto de fórmula (I) en una concentración alta pueden realizarse dimensiones de la composición que permitan que se trague bien la composición. Por tanto la composición farmacéutica puede ingerirse fácilmente y apoya un cumplimiento alto.

La expresión “el compuesto de fórmula (I)”, “agente activo” o “el compuesto de esta invención” no se refiere sólo a la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico como se ilustra en la fórmula I, sino que se refiere también a sus polimorfos, solvatos, hidratos, sales farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas se conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico (sal tosilato), ácido 1-naftalensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, 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. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de bases inorgánicas, tales como sales que contienen cationes alcalinos (por ejemplo, Li^+ , Na^+ o K^+), cationes alcalino-térreos (por ejemplo, Mg^{+2} , Ca^{+2} o Ba^{+2}), el catión amonio, así como sales ácidas de bases orgánicas, incluyendo cationes amonio alifáticos y aromáticos sustituidos y amonio cuaternarios, tales como los que se producen de la protonación o peralquilación de trietilamina, *N,N*-dietilamina, *N,N*-d ciclohexilamina, 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).

Los solvatos para los fines de la invención son aquellas formas de los compuestos en las que las moléculas de disolvente forman un complejo en el estado sólido e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo etanol y metanol. Los hidratos son una forma específica de solvatos, en la que la molécula de disolvente es agua.

Se usa preferiblemente en la composición farmacéutica según la invención la sal del ácido *p*-toluensulfónico de la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico (sal tosilato del compuesto (I)). Más preferiblemente la sal del ácido *p*-toluensulfónico de la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico existe en al menos el 80% en el polimorfo I estable. Lo más preferiblemente la sal del ácido *p*-toluensulfónico de la

metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico existe en al menos el 80% en el polimorfo I estable y en una forma micronizada.

La micronización puede conseguirse mediante procedimientos de molienda convencionales, preferiblemente mediante molienda con vibración del aire, conocida por un experto en la técnica. La forma micronizada puede tener un tamaño de partícula medio desde 0,5 hasta 10 µm, preferiblemente desde 1 hasta 6 µm, más preferiblemente desde 1 hasta 3 µm. El tamaño de partícula indicado es la media de la distribución de tamaños de partícula medida mediante difracción láser conocida por un experto en la técnica (dispositivo de medición: HELOS, Sympatec).

El procedimiento para preparar la sal del ácido *p*-toluensulfónico de la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico y su polimorfo I estable se describen en las solicitudes de patente EP 04023131.8 y EP 04023130.0.

La composición farmacéutica de la invención comprende el compuesto de fórmula (I) en una parte de al menos el 40%, preferiblemente al menos el 45%, más preferiblemente al menos el 50%, lo más preferiblemente al menos el 55% en peso de la composición.

Se da preferencia a una composición farmacéutica que comprende la sal del ácido *p*-toluensulfónico de la metilamida del ácido 4 {4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico en una parte de al menos el 55%, preferiblemente al menos el 62%, más preferiblemente al menos el 69%, lo más preferiblemente al menos el 75% en peso de la composición.

La cantidad total del principio activo (compuesto de fórmula I) que ha de administrarse preferiblemente por medio de la vía oral usando la composición farmacéutica de la presente invención generalmente oscilará desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Basándose en técnicas de laboratorio convencionales conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante pruebas de toxicidad convencionales y mediante ensayos farmacológicos convencionales para la determinación del tratamiento de los estados identificados anteriormente en mamíferos, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estos estados, puede determinarse fácilmente la dosificación eficaz de las composiciones farmacéuticas de esta invención por los expertos en la técnica. La cantidad del principio activo administrado puede variar ampliamente

según tales consideraciones como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleados, el modo y momento de administración, el periodo de tratamiento, la edad, sexo y el estado general del paciente tratado, la naturaleza y la extensión del estado tratado, la tasa de metabolismo y excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos potenciales y las interacciones fármaco-fármaco, y similares.

Se da preferencia a una cantidad del compuesto de fórmula (I) en la composición farmacéutica desde 20 mg hasta 2000 mg, preferiblemente desde 40 mg hasta 800 mg, más preferiblemente desde 50 mg hasta 600 mg.

Se da preferencia particular a una cantidad de sal del ácido *p*-toluensulfónico de la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico en la composición farmacéutica desde 27 mg hasta 2740 mg, preferiblemente desde 54 hasta 1096, más preferiblemente desde 68 mg hasta 822 mg.

La composición farmacéutica según la invención se administra una o más, preferiblemente hasta tres, más preferiblemente hasta dos veces al día. Se da preferencia a una administración por medio de la vía oral. Con cada administración el número de comprimidos o cápsulas tomadas al mismo tiempo no debería superar dos.

Sin embargo, en algunos casos puede ser ventajoso desviarse de las cantidades especificadas, dependiendo del peso corporal, el comportamiento individual hacia el principio activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo a lo largo del cual se efectúa la administración. Por ejemplo, menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente pueden ser suficientes en algunos casos, mientras que el límite superior especificado ha de superarse en otros casos. En el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, puede ser recomendable dividir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

Esta composición farmacéutica se utilizará para conseguir el efecto farmacológico deseado preferiblemente mediante administración oral a un paciente que lo necesite, y tendrá propiedades ventajosas en cuanto a la liberación del fármaco, biodisponibilidad y/o docilidad en mamíferos. Un paciente, para el fin de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita un tratamiento para el estado o la enfermedad particular.

La composición farmacéutica comprende formas de administración adecuadas que administran el compuesto de la invención de una manera rápida, por ejemplo comprimidos (comprimidos revestidos o no revestidos), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad oral o cápsulas opcionalmente rellenas con gránulos (por ejemplo cápsulas de gelatina blanda o dura), comprimidos revestidos con azúcar, polvos,

sobres, gránulos, microgránulos, grageas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos y pastillas para chupar.

Se da preferencia a comprimidos, gránulos, cápsulas opcionalmente rellenas con gránulos, microgránulos, grageas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, trociscos y pastillas para chupar. Más preferiblemente las formas de aplicación son comprimidos, gránulos y cápsulas opcionalmente rellenas con gránulos. Lo más preferiblemente la forma de aplicación es un comprimido.

El comprimido según la invención muestra por ejemplo una dureza superior a 80 N, preferiblemente superior a o igual a 100 N.

La composición farmacéutica según la invención, preferiblemente un comprimido o una cápsula, tiene dimensiones que permiten que se trague bien. El hecho de que se trague bien depende también del formato usado. La dimensión más larga por ejemplo de una cápsula o comprimido ovalado es inferior o igual a 25 mm. Por ejemplo un comprimido redondo debería tener un diámetro inferior a o igual a 13 mm.

La composición farmacéutica según la invención muestra buenas propiedades de liberación. Además se da preferencia a formas de administración en las que el compuesto de la invención se administra de una manera rápida también conocida como forma de administración de “liberación inmediata”. Según la presente invención las formas de administración de liberación inmediata tienen un valor Q (30 minutos) del 75% debido al procedimiento de liberación de la USP con el dispositivo 2 (paleta, 75 rpm, en HCl 0,1 M + dodecilsulfato de sodio al 1%).

La composición farmacéutica según la invención es estable durante más de 18 meses.

Un excipiente farmacéuticamente aceptable es cualquier excipiente que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones de acuerdo con la actividad eficaz del principio activo de modo que ningún efecto secundario atribuible al excipiente menoscabe los efectos beneficiosos del principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables según la invención son por ejemplo disgregantes, aglutinantes, lubricantes, cargas, plastificantes, tensioactivos y agentes humectantes, agentes que forman película y materiales de revestimiento, y agentes colorantes por ejemplo pigmentos.

Los disgregantes incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido alginico, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, almidón glicolato de

sodio, almidón parcialmente hidrolizado, carboximetilalmidón de sodio y almidón. Se da preferencia a la croscarmelosa sódica y/o polivinilpirrolidona reticulada, se da más preferencia a la croscarmelosa sódica.

La cantidad del disgregante contenida en la composición farmacéutica puede ser desde el 0% hasta el 15%, preferiblemente desde el 5% hasta el 12% del peso total de la composición.

Los aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), celulosa microcristalina, goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, poli(alcohol vinílico), poliacrilatos, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y almidón pregelatinizado. Se da preferencia a un aglutinante hidrófilo que es soluble en el líquido de granulación, se da más preferencia a la hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC) y/o polivinilpirrolidona, se da la mayor preferencia a la hipromelosa.

La cantidad del aglutinante contenida en la composición farmacéutica puede ser desde el 0% hasta el 15%, preferiblemente desde el 0,5% hasta el 8% del peso total de la composición.

Los lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico, ácido fumárico, estearilfumarato de sodio, estearato de zinc y polietilenglicol. Se da preferencia al estearato de magnesio.

La cantidad del lubricante contenida en la composición farmacéutica puede ser desde el 0% hasta el 2%, preferiblemente desde el 0,2% hasta el 0,8% del peso total de la composición.

Las cargas incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicatada, fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, trisilicato de magnesio, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, lactosa por ejemplo la forma anhidra o la forma hidratada tal como la forma monohidratada, dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio y almidón. Se da preferencia a la celulosa microcristalina, manitol, lactosa y/o fosfato de dicalcio, se da más preferencia a la celulosa microcristalina.

La cantidad de la carga contenida en la composición farmacéutica puede ser desde el 0% hasta el 60%, preferiblemente desde el 3% hasta el 20% del peso total de la composición.

Los tensioactivos y agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetilenoxiceanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol, estearato de polioxietileno, monolaurato de polioxietilensorbitano, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, octoxinol 9, polisorbato por ejemplo 20, 40, 60 u 80, monopalmitato de sorbitano, sales de sodio de sulfatos de alcohol graso tales como laurilsulfaato de sodio, dodecilsulfato de sodio, sales de sodio de sulfosuccinatos tales como dioctilsulfosuccinato de sodio, ésteres parciales de ácidos grasos con alcoholes tales como monostearato de glicerina, ésteres parciales de ácidos grasos con sorbitanos tales como monolaurato de sorbitano, ésteres parciales de ácidos grasos con polihidroxietilensorbitanos tales como monolaurato, monoestearato o monooleato de polietilenglicolsorbitano, éteres de alcoholes grasos con polihidroxietileno, ésteres de ácidos grasos con polihidroxietileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (Pluronic®) y triglicéridos etoxilados. Se da preferencia al laurilsulfaato de sodio.

La cantidad del tensioactivo contenida en la composición farmacéutica puede ser desde el 0% hasta el 5%, preferiblemente desde el 0,1% hasta el 2% del peso total de la composición.

Los agentes que forman película y materiales de revestimiento incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC), metilcelulosa, etilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, goma laca, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo tales como Kollidon® VA64 BASF, copolímeros de ésteres del ácido acrílico y/o metacrílico con metilacrilato de trimetilamonio, copolímeros de ésteres del ácido dimetilaminometacrílico y el ácido metacrílico neutro, polímeros del ácido metacrílico o de ésteres ácido metacrílico, copolímeros del éster etílico del ácido acrílico y éster metílico del ácido metacrílico, y copolímeros del ácido acrílico y del éster metílico del ácido acrílico. Se da preferencia a la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC) como agente que forma película.

Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, ftalato de dietilo y glicerol. Se da preferencia al polietilenglicol.

Los agentes colorantes incluyen, pero no se limitan a, pigmentos, pigmentos inorgánicos, FD&C Rojo nº 3, FD&C Rojo nº 20, FD&C Amarillo nº 6, FD&C Azul nº 2, D&C Verde nº 5, D&C Naranja nº 5, D&C Rojo nº 8, caramelo, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y dióxido de titanio. Se da preferencia al óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo y dióxido de titanio. Otros excipientes farmacéuticos usados comúnmente que pueden usarse según sea apropiado para formular la composición para su vía de

administración pretendida incluyen, pero no se limitan a: agentes acidificantes por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico y ácido nítrico; agentes alcalizantes por ejemplo disolución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina y trolamina; adsorbentes por ejemplo celulosa en polvo y carbón activado; estabilizantes y antioxidantes por ejemplo ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído-sulfoxilato de sodio y metabisulfito de sodio; otros materiales de unión por ejemplo polímeros de bloque, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno; agentes de tamponamiento por ejemplo metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio hidratado; agentes de encapsulación por ejemplo gelatina, almidón y derivados de celulosa); aromatizantes, agentes de emascaramiento y olores por ejemplo esencia de anís, esencia de canela, cacao, mentol, esencia de naranja, esencia de menta piperina y vainilla; humectantes por ejemplo glicerol, propilenglicol y sorbitol; edulcorantes por ejemplo aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa; antiadherentes por ejemplo estearato de magnesio y talco; excipientes de compresión directa por ejemplo fosfato de calcio dibásico, lactosa y celulosa microcristalina; agentes de pulimiento de comprimidos por ejemplo cera de carnauba y cera blanca.

Se da preferencia a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) en una parte de al menos el 40%, una carga en una parte desde el 0% hasta el 60%, un disgregante en una parte desde el 0% hasta el 15%, un aglutinante en una parte desde el 0% hasta el 15%, un lubricante en una parte desde el 0% hasta el 2% y un tensioactivo en una parte desde el 0% hasta el 5% en peso de la composición.

También se da preferencia a una composición farmacéutica que comprende la sal del ácido *p*-toluensulfónico de la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico en una parte de al menos el 55%, celulosa microcristalina como carga en una parte desde el 0% hasta el 60%, croscarmelosa sódica como disgregante en una parte desde el 0% hasta el 15%, hipromelosa como aglutinante en una parte desde el 0% hasta el 15%, estearato de magnesio como lubricante en una parte desde el 0% hasta el 2% y laurilsulfato de sodio como tensioactivo en una parte desde el 0% hasta el 5% en peso de la composición.

Se da preferencia particular a una composición farmacéutica que comprende el

compuesto de fórmula (I) en una parte de al menos el 55%, una carga en una parte desde el 3% hasta el 20%, un disgregante en una parte desde el 5% hasta el 12%, un aglutinante en una parte desde el 0,5% hasta el 8%, un lubricante en una parte desde el 0,2% hasta el 0,8% y un tensioactivo en una parte desde el 0,1% hasta el 2% en peso de la composición.

También se da preferencia particular a una composición farmacéutica que comprende la sal del ácido *p*-toluensulfónico de la metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico en una parte de al menos el 75%, celulosa macrocristalina como carga en una parte desde el 3% hasta el 20%, croscarmelosa sódica como disgregante en una parte desde el 5% hasta el 12%, hipromelosa como aglutinante en una parte desde el 0,5% hasta el 8%, estearato de magnesio como lubricante en una parte desde el 0,2% hasta el 8% y laurilsulfaato de sodio como tensioactivo en una parte desde el 0,1% hasta el 2% en peso de la composición.

La composición farmacéutica según la invención que comprende agua en una cantidad inferior o igual al 6%, preferiblemente inferior o igual al 3%, más preferiblemente inferior o igual al 1,5% en peso de la composición. El contenido en agua de la composición se determina mediante el procedimiento de Karl-Fischer que se conoce por un experto en la técnica.

Procedimiento de fabricación

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica oral y sólida según la invención, en el que el compuesto de fórmula (I) se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se da preferencia a un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica oral y sólida según la invención, en el que

a) el compuesto de fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se granulan en húmedo,

b) el producto granulado se mezcla con el lubricante y opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales,

c) el producto granulado posterior a la mezcla se subdivide en unidades individuales,

d) y el producto de la etapa c) se reviste opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

Etapa a: Granulación en húmedo

El compuesto de fórmula (I), la carga, preferiblemente celulosa macrocristalina, el aglutinante, preferiblemente hipromelosa, el agente humectante, preferiblemente laurilsulfto de sodio y opcionalmente el disgregante, preferiblemente croscarmelosa sódica se granulan en el líquido de granulación en cuanto a una granulación en húmedo. El procedimiento de granulación se acaba cuando el producto granulado consigue una “consistencia similar a una bola de nieve”. La masa de granulación en húmedo se dimensiona opcionalmente y entonces se seca en un dispositivo adecuado por ejemplo en una secadora de lecho fluidizado a una temperatura de entrada de aire en un intervalo desde 50°C hasta 120°C, preferiblemente desde 80°C hasta 100°C hasta que se alcanza una humedad residual inferior o igual al 3% entonces preferiblemente o igual al 1,5% (pérdida por secado). Los gránulos secos se tamizan opcionalmente usando por ejemplo un tamaño de tamiz desde 1 mm hasta 2 mm.

El procedimiento de granulación en húmedo puede realizarse en una mezcladora de alta cizalladura o en una granuladora de lecho fluidizado, preferiblemente en una mezcladora de alta cizalladura para granulación en húmedo. El compuesto de fórmula (I) puede cargarse inicialmente como sólido en el receptor o está disuelto y/o suspendido en el líquido de granulación.

Se da preferencia a un procedimiento de granulación en húmedo en el que el agente humectante se disuelve en primer lugar en el líquido de granulación y entonces se añade la mezcla que comprende el compuesto de fórmula (I), la carga, el aglutinante y una parte del disgregante. Se mezcla la mezcla antes de la granulación durante de 1 a 10 minutos, preferiblemente durante de 1 a 5 minutos.

Como alternativa el agente humectante puede añadirse a la mezcla seca y/o el aglutinante puede disolverse y/o suspenderse en el líquido de granulación.

En el procedimiento de granulación en húmedo la cantidad del líquido de granulación es preferiblemente desde el 40% hasta el 70%, más preferiblemente desde el 50% hasta el 60% en peso de la mezcla de polvo seco.

Preferiblemente el compuesto de fórmula (I) se usa en la forma cristalina, más preferiblemente en una forma micronizada. La forma micronizada puede tener un tamaño de partícula medio desde 0,5 µm hasta 10 µm, preferiblemente desde 1 µm hasta 6 µm, más preferiblemente desde 1 µm hasta 3 µm.

La masa de granulación en húmedo se dimensiona preferiblemente mediante un raspador desde 2 hasta 8 mm, preferiblemente desde 4 hasta 6 mm.

Los disolventes tales como líquidos de granulación y líquidos de revestimiento de

película incluyen, pero no se limitan a, etanol, acetona, glicerol, isopropanol, agua purificada y mezclas de los mismos. Preferiblemente los líquidos de granulación son agua purificada, etanol, acetona o mezclas de los mismos, más preferiblemente agua purificada.

5 Se da preferencia a un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica oral y sólida según la invención, en la que el disgregante se usa parcialmente en el procedimiento de granulación descrito en a) y el procedimiento de mezclado descrito en b). Más preferiblemente se usa una cantidad del disgregante desde el 3% hasta el 6% del peso total de la composición en la etapa a) y se usa el resto en la
10 etapa b).

Etapa b: Mezclado

 El producto granulado se mezcla con el lubricante, preferiblemente estearato de magnesio y con el disgregante restante, preferiblemente croscarmelosa sódica, usando
15 un dispositivo adecuado por ejemplo una mezcladora de tambor durante desde 5 minutos hasta 10 minutos.

Etapa c: Subdivisión/Compresión de los comprimidos

 Se subdivide la mezcla en unidades individuales y se procesan adicionalmente
20 para dar la forma de administración deseada conocida por el experto en la técnica por ejemplo rellenando en sobres o cápsulas. Opcionalmente se añaden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Preferiblemente se subdivide la mezcla en unidades individuales y se comprime para dar comprimidos usando por ejemplo una prensa de comprimidos giratoria convencional a velocidades de preparación
25 de comprimidos de 25.000-250.000 comprimidos/hora.

Etapa d: Revestimiento de película

 El producto de la etapa c) se reviste con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

30 Se da preferencia a un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica oral y sólida según la invención, en la que el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales se selecciona del grupo de plastificante, agentes que forman película y colorantes. El plastificante, preferiblemente polietilenglicol, el agente que forma película, preferiblemente hipromelosa y los colorantes,
35 preferiblemente óxido férrico rojo y/o amarillo, se combinan con líquidos de revestimiento

de película, preferiblemente agua purificada para dar como resultado una suspensión de revestimiento homogénea que se aplica, preferiblemente se pulveriza sobre el producto de la etapa c), preferiblemente sobre los comprimidos en un dispositivo de revestimiento adecuado por ejemplo una revestidora de tambor perforado. Pueden usarse otros pigmentos o tintes solubles en agua o combinaciones de los mismos para modificar el color del revestimiento.

Los procedimientos alternativos para la fabricación de una composición farmacéutica oral sólida según la invención son:

- Se mezclan el compuesto de fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable sin granulación y se comprimen directamente para dar comprimidos o se rellenan en cápsulas o sobres. Puede utilizarse excipientes adicionales para dar como resultado la formulación. Opcionalmente, puede revestirse el producto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

El compuesto de fórmula (I) solo o el compuesto de fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se tratan mediante un procedimiento de granulación en seco y entonces se comprimen para dar comprimidos o se rellenan en cápsulas o sobres. Pueden utilizarse excipientes adicionales en la formulación. Opcionalmente, puede revestirse el producto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

Procedimiento de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

La presente invención también se refiere a un procedimiento para usar la composición farmacéutica según la invención para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos, incluyendo el cáncer. Este procedimiento comprende administrar la composición farmacéutica preferiblemente por medio de la vía oral a un mamífero que la necesita, incluyendo un ser humano, en una cantidad que es eficaz para tratar el trastorno. La expresión “trastornos hiperproliferativos” y/o “cáncer” no sólo se refiere a tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del aparato respiratorio, cerebral, de los órganos reproductores, del aparato digestivo, de las vías urinarias, de ojo, de hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes, sino que también incluye linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de cánceres del aparato respiratorios incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma

bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a, glioma hipotalámico y del tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

5 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y de testículos. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer del endometrio, del cuello uterino, de ovario, de la vagina y de la vulva, así como sarcoma del útero.

10 Los tumores del aparato digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres de ano, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, de páncreas, de recto, de intestino delgado y de glándula salivar.

Los tumores de las vías urinarias incluyen, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, y de uretra.

15 Los cánceres de ojo incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células del hígado con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

20 Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a, carcinoma espinocelular, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo / hipofaríngeo / nasofaríngeo / orofaríngeo, y cáncer de la cavidad bucal y de labio.

25 Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

30 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, fibrosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y tricoleucemia.

35 Estos trastornos se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las

composiciones farmacéuticas de la presente invención. Un paciente, para el fin de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la enfermedad o estado particular.

5 Terapia de combinación

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse como el único agente o en combinación con uno o más tratamientos distintos en las que la combinación no produce efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, pueden combinarse con agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales o con otros agentes o
10 tratamientos contra el cáncer, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con agentes citotóxicos contra el cáncer. Pueden encontrarse ejemplos de agentes de este tipo en la 11^a edición de Merck Index (1996). Estos agentes incluyen, pero no a modo de limitación, asparaginasa, bleomicina, carboplatino,
15 carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina,
20 tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros fármacos citotóxicos adecuados para su uso con las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, aquellos compuestos que se reconoce que se usan en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman and
25 Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (novena edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, pero no a modo de limitación, aminoglucetimidina, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinil-estradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotano, paclitaxel,
30 pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes citotóxicos contra el cáncer adecuados para su uso en combinación con las composiciones de la invención también incluyen principios citotóxicos
35 descubiertos recientemente tales como oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, epotilona

y sus derivados sintéticos o naturales, temozolomida (Quinn *y col.*, J. Clin. Oncology 2003, 21(4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabectedina (Vidal *y col.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3181), y los inhibidores de la proteína del huso de quinesina Eg5 (Wood *y col.*, Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370-377).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con otros inhibidores de la transducción de señales. Son de particular interés los inhibidores de la transducción de señales que se dirigen a la familia de EGFR, tal como EGFR, HER-2, y HER-4 (Raymond et al, Drugs 2000, 60 (suplemento 1-1), 15-23; Harari *y col.*, Oncogene 2000, 19 (53), 6102-6114), y sus respectivos ligandos. Los ejemplos de tales agentes incluyen, no a modo de limitación, tratamientos con anticuerpos tales como Herceptin (trastuzumab), Erbitux (cetuximab), y pertuzumab. Los ejemplos de tales tratamientos también incluyen, no a modo de limitación, inhibidores de quinasa de moléculas pequeñas tales como ZD-1839 / Iressa (Baselga *y col.*, Drugs 2000, 60 (suplemento 1), 33-40), OSI-774 / Tarceva (Pollack *y col.* J. Pharm. Exp. Ther. 1999, 291(2), 739-748), CI-1033 (Bridges, Curr. Med. Chem. 1999, 6, 825-843), GW-2016 (Lackey *y col.*, 92º AACR Meeting, Nueva Orleans, 24-28 de marzo de 2001, resumen 4582), CP-724,714 (Jani *y col.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3122), HKI-272 (Rabindran *y col.*, Cancer Res. 2004, 64, 3958-3965), y EKB-569 (Greenberger *y col.*, 11º NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in 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 la transducción de señales que se dirigen a quinasas receptoras de las familias de dominios de quinasa 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 tales como Avastin (bevacizumab). Estos agentes también incluyen, no a modo de limitación, inhibidores de moléculas pequeñas tales como STI-571 / Gleevec (Zvelebil, Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs 2000, 2(1), 74-82), PTK-787 (Wood *y col.*, Cancer Res. 2000, 60(8), 2178-2189), SU-11248 (Demetri *y col.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3001), ZD-6474 (Hennequin *y col.*, 92º AACR Meeting, Nueva Orleans, 24-28 de marzo de 2001, resumen 3152), AG-13736 (Herbst *y col.*, Clin. Cancer Res. 2003, 9, 16 (suplemento 1), resumen C253), KRN-951 (Taguchi *y col.*, 95º AACR Meeting, Orlando, FL, 2004, resumen 2575), CP-547,632 (Beebe *y col.*, Cancer Res. 2003, 63, 7301-7309), CP-673,451 (Roberts *y col.*, Proceedings of the American Association of Cancer

Research 2004, 45, resumen 3989), CHIR-258 (Lee *y col.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 2130), MLN-518 (Shen *y col.*, Blood 2003, 102, 11, resumen 476), y AZD-2171 (Hennequin *y col.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 4539).

5 En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con inhibidores de la ruta de transducción de Raf/MEK/ERK (Avruch *y col.*, Recent Prog. Horm. Res. 2001, 56, 127-155), o la ruta de PKB (akt) (Lawlor *y col.*, J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910). Éstos incluyen, no a modo de limitación, PD-325901 (Sebolt-Leopold *y col.*, Proceedings of the American Association de Cancer Research 10 2004, 45, resumen 4003), y ARRY-142886 (Wallace *y col.*, 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 tales agentes incluyen, no a modo de limitación, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), 15 LAQ-824 (Ottmann *y col.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3024), LBH-589 (Beck *y col.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, resumen 3025), MS-275 (Ryan *y col.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 2452), y FR-901228 (Piekarz *y col.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, 20 resumen 3028).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden combinarse con otros agentes contra el cáncer tales como inhibidores de proteasoma, e inhibidores de m-TOR. Éstos incluyen, no a modo de limitación, bortezomib (Mackay *y col.*, Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 25 2004, 23, Resumen 3109), y CCI-779 (Wu *y col.*, Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, resumen 3849).

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

(1) producir una mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso 30 eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solo,

(2) proporcionar la administración de cantidades inferiores de los agentes administrados,

(3) proporcionar un protocolo de tratamiento quimioterapéutico que se tolera bien en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las 35 observadas con quimioterapias con un único agente y otras terapias combinadas

determinadas,

(4) proporcionar tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,

(5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,

(6) proporcionar un tiempo de supervivencia mayor entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,

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

(8) producir resultados de eficacia y tolerancia al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes para el cáncer producen efectos antagonistas. Se cree que un experto en la técnica, usando la información anterior y la información disponible en la técnica, puede utilizar la presente invención en la totalidad de su extensión.

Los datos en peso son, a menos que se indique lo contrario, porcentajes en peso y las partes son partes en peso.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Comprimido de liberación inmediata que contiene la sal tosilato del compuesto de fórmula (I) y opcionalmente revestimiento de película posterior

1.1 Composición de comprimidos que contienen la sal del ácido p-toluensulfónico de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico (sal tosilato del compuesto (I))

Composición	Comprimido A	Comprimido B	Comprimido C	Comprimido D
[mg/comprimido]	50 mg	200 mg	200 mg	400 mg
Núcleo del comprimido:	etapa a), b)	etapa a), b), c)	etapa a), b), c)	etapa a), b), c)
		ii	i	i
Sal tosilato del compuesto (I) micronizada	68,5 mg	274,0 mg	274,0 mg	548,0 mg
Celulosa microcristalina	4,0 mg	16,0 mg	16,0 mg	32,0 mg
Croscarmelosa sódica	9,1 mg	36,4 mg	36,4 mg	72,8 mg
Hipromelosa (5	2,55 mg	10,2 mg	10,2 mg	20,4 mg

cP)				
Estearato de magnesio	0,425 mg	1,7 mg	2,55 mg ^{#1} (1,70 – 2,55 mg)	5,10 mg
Laurilsulfato de sodio	0,425 mg	1,7 mg	1,7 mg	3,4 mg
Peso	85,0 mg	340,0 mg	340,85 mg (340,0 – 340,85 mg)	681,70 mg
Revestimiento de película:				
Opadry rojo YS2-15531 ^{#3}	-----	10,0 mg	---- #2 ----	---- #2 ----
Hipromelosa (15 cP)	-----	-----	6,0 mg (4,8 -7,2 mg)	9,0 mg (7,2 – 10,8 mg)
Macrogol 3350 (polietilenglicol)	-----	-----	2,00 mg (1,6 – 2,4 mg)	3,0 mg (2,4 – 3,6 mg)
Dióxido de titanio	-----	-----	1,73 mg (1,384 – 2,076 mg)	1,6 mg (1,28 – 1,92 mg)
Óxido férrico (rojo)	-----	-----	0,27 mg (0,216 – 0,324 mg)	-----
Óxido férrico (amarillo)	-----	-----	-----	1,4 mg (1,12 – 1,68 mg)
Peso del revestimiento de película	-----	10,0 mg	10,0 mg (8,0 -12,0 mg)	15,0 mg (12,0 - 18,0 mg)
Peso total del comprimido	85,0 mg	350,0 mg	350,85 mg (348 – 352,85 mg)	696,7 mg (348,0 – 352,85 mg)
Formato del comprimido	redondo	redondo	redondo	ovalado

Dimensiones del comprimido	diámetro: 6 mm	diámetro: 10 mm, altura: 4,5 (± 0,3) mm	diámetro: 10 mm, altura: 4,5 (± 0,3) mm	longitud: 18 mm, anchura: 8 mm
-----------------------------------	-----------------------	--	--	---------------------------------------

^{#1} El intervalo para estearato de Mg puede aplicarse según las condiciones del fabricante

^{#2} El intervalo para el revestimiento de película puede aplicarse según las condiciones del fabricante. Proporción fija de componentes de revestimiento 60% (hipromelosa) – 20% (polietilenglicol) – 17,3% (dióxido de titanio) – 2,7% óxido férrico

^{#3} Sistema de revestimiento comercial Opadry rojo YS-15531 listo para su uso

1.2 Procedimiento de fabricación

Etapas a) Granulación

Se mezclan metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico (sal tosilato del compuesto (I) micronizado), celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hipromelosa durante 2 minutos en una mezcladora de alta cizalladura con el fin de obtener una mezcla pulverizada. Se disuelve laurilsulfa to de sodio en agua. Se granula la mezcla pulverizada con la disolución en un procedimiento de granulación en húmedo usando una mezcladora de alta cizalladura. El procedimiento de granulación se acaba cuando el granulado alcanza una “consistencia similar a una bola de nieve”. Se dimensiona la masa de granulación en húmedo usando un raspador de 4 mm y luego se seca en una secadora de lecho fluidizado a una temperatura de aire de entrada de 80 - 100°C hasta que se alcanza una humedad residual del 0,3% en peso hasta el 0,7% en peso (pérdida en secado). Se tamizan los gránulos secos usando un tamaño de tamiz de 2 mm.

Etapas b) Compresión del comprimido

Se mezcla el producto granulado con estearato de magnesio y croscarmelosa sódica usando una mezcladora de tambor durante desde 5 minutos hasta 10 minutos. Se subdivide la combinación en unidades individuales y se comprime para dar comprimidos usando una prensa de comprimidos giratoria convencional a velocidades de formación de comprimidos típicas desde 25.000 comprimidos / hora hasta 250.000 comprimidos / hora.

Etapas c) Revestimiento de película

Alternativa i:

Se combinan hipromelosa, polietilenglicol (Macrogol), dióxido de titanio y óxido férrico rojo con agua purificada dando como resultado una suspensión de revestimiento homogénea que se pulveriza sobre los comprimidos en una revestidora de tambor perforado.

5 Alternativa ii:

Se combina Opadry rojo YS-15531 disponible comercialmente con agua purificada dando como resultado una suspensión de revestimiento homogénea que se pulveriza sobre los comprimidos en una revestidora de tambor perforado.

10 1.3 Propiedades de los comprimidos

Tabla 1: Estudio de liberación del compuesto de fórmula (I) a partir de los comprimidos B y C

Liberación del compuesto de fórmula (I) en % en peso total de la composición.				
	15 min	30 min	45 min	60 min
Comprimido B	94	97	97	97
Comprimido C	96	99	99	99

15 Cada valor representa la media de 6 resultados individuales. Aparato 2 de la USP, 900 ml de HCl 0,1 N + laurilsulfato de sodio al 1%, 100 rpm

Los comprimidos tienen una estabilidad de más de 18 meses (datos de estabilidad en tiempo real) y una dureza de más de 100 N.

20 El contenido en agua de los comprimidos es inferior al 1,5% en peso de la composición (determinación: procedimiento de Karl-Fischer).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que es un comprimido que comprende la sal de ácido P-toluesulfónico de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-fenoxi}-piridin-2-carboxílico, como agente activo en una parte de al menos el 55% en peso de la composición.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende el agente activo en una parte de al menos el 75% en peso de la composición.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende una carga en una parte desde el 3% hasta el 20%, un disgregante en una parte desde el 5% hasta el 12%, un aglutinante en una parte desde el 0,5% hasta el 8%, un lubricante en una parte desde el 0,2% hasta el 0,8% y un tensioactivo en una parte desde el 0,1% hasta el 2% en peso de la composición.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende celulosa microcristalina como carga en una parte desde el 3% hasta el 20%, croscarmelosa sódica como disgregante en una parte desde el 5% hasta el 12%, hipromelosa como aglutinante en una parte desde el 0,5% hasta el 8%, estearato de magnesio como lubricante en una parte desde el 0,2% hasta el 8% y laurilsulfato de sodio como tensioactivo en una parte desde el 0,1% hasta el 2% en peso de la composición.
5. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 es un comprimido de liberación inmediata.
6. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente activo está micronizado.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que la forma micronizada tiene un tamaño de partícula de 0,5 a 10 μm .
8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende agua en una cantidad inferior al o igual al 6% en peso de la composición.
9. La .composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que muestra una dureza superior a 80N.
10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es un comprimido ovalado con una dimensión mayor inferior o igual a 25 mm.
11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es un comprimido redondo con un diámetro inferior o igual a 13 mm.
12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la

que la cantidad de agente activo es de 54 mg a 1096 mg.

13. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para administración oral.
14. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en combinación con uno o más agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales o con otros agentes o tratamientos contra el cáncer, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.
15. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el agente activo se mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que:
 - a) el agente activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se granulan en húmedo,
 - b) el producto granulado se mezcla con el lubricante y opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales,
 - c) el producto granulado posterior a la mezcla se subdivide en unidades individuales,
 - d) y el producto de la etapa c) se reviste opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.
17. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, en el que el producto de la etapa c) se reviste con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales.
18. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que el agente activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se mezclan sin granulación y se comprimen directamente para dar comprimidos.
19. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que el agente activo solo o el agente activo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se tratan mediante un procedimiento de granulación en seco y después se comprimen para dar comprimidos.
20. Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos hiperproliferativos de mamíferos, incluyendo el cáncer.