

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 024**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011** **E 22209107 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 4159205**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**20.12.2010 US 201061424967 P**

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

**04.11.2024**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DEMARINI, DOUGLAS, J.;  
LE, NGOC DIEP, T.;  
HENRIQUEZ, FRANCISCO y  
WANG, LIHONG**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 985 024 T3

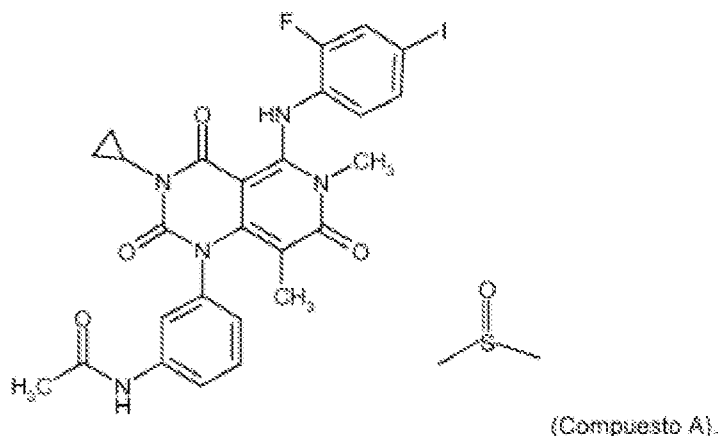
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nueva composición farmacéutica

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica oral sólida, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que comprenden solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, representado por la siguiente fórmula (I) y denominado en lo sucesivo Compuesto A:



## FONDO DE LA INVENCIÓN

[0002] N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, como compuesto no solvatado (en lo sucesivo Compuesto B) es un compuesto que se divulga y reivindica, junto con sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, como útil como inhibidor de la actividad MEK, particularmente en el tratamiento del cáncer, en la Solicitud Internacional N.º PCT/JP2005/011082, con fecha de presentación internacional de 10 de junio de 2005; número de publicación internacional WO 2005/121142 y fecha de publicación internacional de 22 de diciembre de 2005. El compuesto B es el compuesto del Ejemplo 4-1. El compuesto B puede prepararse como se describe en la Solicitud Internacional N.º PCT/JP2005/011082. El compuesto B puede prepararse como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º US 2006/0014768, publicada el 19 de enero de 2006.

[0003] El compuesto B es el compuesto del Ejemplo 4-1.

[0004] De manera adecuada, el compuesto B está en forma de un solvato de dimetilsulfóxido, o el compuesto A como se define en el presente documento. De manera adecuada, el compuesto B se presenta en forma de un solvato seleccionado entre: hidrato, ácido acético, etanol, nitrometano, clorobenceno, 1-pentanol, alcohol isopropílico, etilenglicol y 3-metil-1-butanol. Los solvatos y las formas salinas pueden prepararse por un experto en la materia, por ejemplo, a partir de la descripción de la solicitud internacional n.º PCT/JP2005/011082 o de la publicación de patente de los Estados Unidos n.º US 2006/0014768. El compuesto A se prepara en el Ejemplo 4-149 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º US 2006/0014768. El compuesto B también se describe como inhibidor de MEK en el documento EP 2 125 810 A2.

[0005] Las formas farmacéuticas orales sólidas son formas populares y útiles de medicamentos para dispensar compuestos farmacéuticamente activos. Se conocen diversas formas, como comprimidos, cápsulas, gránulos, pastillas y polvos.

[0006] Sin embargo, la formulación de una forma farmacéutica oral sólida aceptable a escala comercial no es sencilla. Cuando se administra *in vivo*, cada compuesto farmacéutico actúa de forma única en lo que respecta a los niveles terapéuticos del fármaco. Además, los compuestos farmacéuticamente activos, en particular los compuestos antineoplásicos, se asocian a menudo con efectos secundarios indeseables como; toxicidad (por ejemplo, genotoxicidad, teratogenicidad) y manifestaciones físicas o psicológicas indeseables. Además de equilibrar las propiedades químicas únicas del fármaco con las de los excipientes, el fármaco debe administrarse en una cantidad específica que sea suficiente para proporcionar el nivel terapéutico deseado del fármaco, pero inferior a la cantidad que presente un perfil de efectos secundarios inaceptable, o dentro de la ventana terapéutica para ese fármaco en particular. Además, la formulación y el proceso de fabricación deben ser tales que proporcionen una forma farmacéutica sólida integral que mantenga su integridad hasta el momento de su utilización. La forma farmacéutica sólida también debe poseer propiedades de disolución y desintegración aceptables para proporcionar el perfil deseado durante su uso. Los compuestos farmacéuticamente activos con baja solubilidad y/o en forma de solvato pueden plantear retos particulares en la

preparación de formas farmacéuticas sólidas de alta calidad. Estos retos incluyen una exposición insuficiente y constante tras la administración in vivo y la desolvatación, que libera compuestos no solvatados que pueden presentar propiedades farmacodinámicas deficientes.

- 5 **[0007]** Sería deseable proporcionar el Compuesto A en una forma farmacéutica oral sólida a escala comercial con un perfil farmacodinámico deseable.

## **RESUMEN DE LA INVENCION**

- 10 **[0008]** La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que comprenden el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg, y 2 mg, en peso, del Compuesto B. También se divulga un proceso para fabricar formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que comprenden el Compuesto A.

- 15 **[0009]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que comprenden el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, del Compuesto B que se formulan utilizando excipientes, convenientemente el componente diluyente, que están sustancialmente exentos de agua, que tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones incluye versiones anhidras de excipientes no anhidros. Estas formas farmacéuticas orales sólidas  
20 presentan propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas contribuyen a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

- [0010]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a un comprimido farmacéutico que comprende el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, del Compuesto B, en el que el comprimido se prepara por compresión de la mezcla seca, convenientemente por compresión directa o por granulación seca. Dicho comprimido  
25 farmacéutico presenta propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas contribuyen a garantizar un tratamiento seguro y eficaz. La invención también se refiere a un método de fabricación de comprimidos farmacéuticos de compresión directa y granulación en seco que comprenden el Compuesto A.

- [0011]** Otro aspecto de esta invención se refiere a comprimidos farmacéuticos orales recubiertos con película que  
30 comprenden el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg, y 2 mg, en peso de Compuesto B, convenientemente la capa de película es una composición de capa de película acuosa que comprende un polímero formador de película y agua como vehículo, convenientemente conteniendo un pigmento o colorante, convenientemente un pigmento o colorante que contiene óxido de hierro. Estos comprimidos presentan propiedades mejoradas. Estas  
35 propiedades mejoradas contribuyen a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

- [0012]** La presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que comprenden el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5, 1 y 2 mg, en peso, del compuesto B. Estas formas farmacéuticas orales sólidas presentan propiedades mejoradas. Estas propiedades  
40 mejoradas contribuyen a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

- [0013]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que contienen el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, del Compuesto B en el que el Compuesto A está en forma micronizada. Estas formas farmacéuticas  
45 orales sólidas presentan propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas contribuyen a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

- [0014]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que contienen el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg, y 2 mg, en peso de Compuesto B en el que al menos el 50% de las partículas de Compuesto A tienen un tamaño de  
50 partícula de 30 micras o menos, convenientemente al menos el 50% de las partículas de Compuesto A tienen un tamaño de partícula de 10 micras o menos, convenientemente al menos el 50% de las partículas de Compuesto A tienen un tamaño de partícula de 5 micras o menos. Estas formas farmacéuticas orales sólidas presentan propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas contribuyen a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

- [0015]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que contienen el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg, y 2 mg, en peso de Compuesto B en el que la cantidad de compuesto no solvatado (o Compuesto B como se usa en el presente documento) no supera aproximadamente el 20%, convenientemente la cantidad de compuesto no solvatado no supera aproximadamente el 15%, convenientemente la cantidad de compuesto no solvatado no supera  
60 aproximadamente el 10%, convenientemente la cantidad de compuesto no solvatado no supera aproximadamente el 5%, convenientemente la cantidad de compuesto no solvatado no supera aproximadamente el 2%. Estas formas farmacéuticas orales sólidas presentan propiedades mejoradas. Estas propiedades mejoradas contribuyen a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

- [0016]** Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica oral sólida, convenientemente un comprimido, convenientemente una cápsula, de la presente invención que contiene una cantidad

de Compuesto A seleccionada entre: 0,5, 1 y 2mg, en peso, del Compuesto B para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero, incluido un ser humano.

[0017] También se divulga un método de inhibición de MEK, en un humano, cuyo método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una forma de dosificación farmacéutica oral sólida, convenientemente un comprimido, convenientemente una cápsula, de la presente invención que contiene una cantidad del Compuesto A seleccionada entre: 0,5, 1 y 2 mg, en peso, del compuesto B.

[0018] También se divulgan métodos de coadministración de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención con ingredientes activos adicionales, de forma adecuada los ingredientes activos adicionales son agentes antineoplásicos.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

[0019]

Figura - 1 La Figura 1 muestra los datos de exposición (AUC) del Compuesto A en estudios preclínicos en un modelo de rata.

Figura - 2 La Figura 2 muestra los datos de estabilidad de comprimidos de 1 mg que contienen el Compuesto A expuestos a cuatro condiciones de almacenamiento diferentes.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

[0020] El Compuesto A presenta al formulador preocupaciones únicas cuando intenta formular este compuesto en una forma farmacéutica oral sólida adecuada, convenientemente un comprimido, convenientemente una cápsula, dentro de la ventana terapéutica para el Compuesto A, particularmente a escala comercial. Tales preocupaciones incluyen, pero no se limitan a, la tendencia del compuesto a revertir a una forma insoluble desolvatada cuando se expone a la humedad durante el proceso de formulación, la disolución lenta del compuesto a partir de formas de dosificación sólidas, y que el Compuesto A puede sufrir fotoinestabilidad.

[0021] La realización significativa de estas preocupaciones tendrá un efecto adverso en la administración *in vivo* del Compuesto A.

[0022] Sería deseable proporcionar el Compuesto A en forma de comprimido a escala comercial, ya que los comprimidos tienden a proporcionar una mayor precisión de la dosificación, una administración cómoda, una mayor durabilidad y estabilidad durante el almacenamiento, un tiempo de producción más corto, y economía y eficiencia en el almacenamiento, el envasado y el envío. Desgraciadamente, la fotoinestabilidad del compuesto A se convierte en un problema potencial en forma de comprimidos.

[0023] La presente invención está dirigida a formas farmacéuticas orales sólidas que contienen el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg, y 2 mg, en peso de Compuesto B, de forma adecuada la forma farmacéutica sólida es un comprimido, de forma adecuada la forma farmacéutica sólida es una cápsula, de forma adecuada estas formas farmacéuticas sólidas se producen a escala comercial.

[0024] Se ha descubierto que el Compuesto A puede sufrir fotoinestabilidad. La posibilidad de que se produzcan niveles inaceptables de fotodegradación reviste especial importancia, ya que los productos de degradación fotocatalizados pueden ser potencialmente tóxicos.

[0025] Se ha descubierto que los comprimidos del compuesto A recubiertos con una película acuosa coloreada, por ejemplo una película coloreada que contiene óxido de hierro, por ejemplo Opadry® amarillo o rosa, presentan una fotoestabilidad mejorada. Esta estabilidad mejorada conduce a una reducción de los niveles de productos de degradación fotocatalizados que se forman tras la exposición a la luz. Esta mayor estabilidad contribuye a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

[0026] En una realización, la presente invención está dirigida a comprimidos que contienen el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, del Compuesto B que se recubren con una capa de película acuosa coloreada. Estas tabletas se fabrican a escala comercial. Estas formas de comprimidos ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

[0027] Se ha descubierto que el Compuesto A puede causar efectos tóxicos cuando se administra en dosis altas. Se ha descubierto que el Compuesto A, cuando se administra en una cantidad seleccionada entre aproximadamente 0,5mg, 1mg y 2mg, basada en la cantidad de Compuesto B, es suficiente para proporcionar el nivel de fármaco terapéutico deseado pero inferior a la cantidad que presenta un perfil de efectos secundarios inaceptable, o dentro de la ventana terapéutica para el Compuesto A.

**[0028]** La presente invención está dirigida a comprimidos que contienen el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: aproximadamente 0,5 mg, 1 mg y 2 mg basada en la cantidad de Compuesto B. Estas concentraciones de los comprimidos ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

5 **[0029]** Se ha descubierto que el Compuesto A puede sufrir desolvatación durante la manipulación y la formulación, lo que da lugar a la formación de Compuesto B no solvatado. El compuesto B es mucho menos soluble que el compuesto A, lo que afecta negativamente a su farmacodinámica cuando se libera de una composición farmacéutica. Se ha encontrado que las formulaciones farmacéuticas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, en las que la cantidad de Compuesto B desolvatado no supera el 20%, convenientemente no supera el 15%, convenientemente no supera el 10%, convenientemente no supera el 5%, convenientemente no supera el 2%, en comparación con el Compuesto A, proporcionan un perfil de liberación/farmacodinámico aceptable.

15 **[0030]** En una realización, la presente invención se dirige a comprimidos que contienen el Compuesto B en una cantidad que no excede aproximadamente el 20%, convenientemente aproximadamente el 15%, convenientemente aproximadamente el 10%, convenientemente aproximadamente el 5%, convenientemente aproximadamente el 2% de la cantidad del Compuesto A. Tales comprimidos ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

20 **[0031]** Se ha descubierto que el Compuesto A puede presentar una exposición y absorción deficientes tras su administración *in vivo*. Se ha encontrado que las formulaciones farmacéuticas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, en las que el Compuesto A está micronizado, convenientemente donde al menos el 50% o las partículas del Compuesto A son de 30 micras o menos, convenientemente al menos el 50% de las partículas del Compuesto A son de 10 micras o menos, convenientemente al menos el 50% de las partículas del Compuesto A son de 5 micras o menos, proporcionan un perfil de exposición/absorción aceptable.

25 **[0032]** En una realización, la presente invención se dirige a comprimidos que contienen el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, del compuesto B en forma micronizada, de forma adecuada cuando al menos el 50% de las partículas del compuesto A son de 30 micras o menos, de forma adecuada cuando al menos el 50% de las partículas del compuesto A son de 10 micras o menos, de forma adecuada cuando al menos el 50% de las partículas del compuesto A son de 5 micras o menos. Estos comprimidos ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

30 **[0033]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "propiedades mejoradas" y derivados del mismo, contempla varias ventajas para el perfil farmacocinético de la liberación *in vivo* del Compuesto A a partir de una formulación, convenientemente una forma de dosificación farmacéutica oral sólida, convenientemente una cápsula, convenientemente un comprimido, que utiliza un aspecto de la presente invención en comparación con una formulación que no utiliza ese aspecto de la presente invención, convenientemente la formulación se produce a escala comercial. Algunos ejemplos de propiedades mejoradas son: mayor biodisponibilidad oral, mayor estabilidad física y química, mayor fotoestabilidad, un perfil farmacocinético consistente, un perfil farmacocinético mejorado y una velocidad de disolución consistente.

40 **[0034]** Como se usa aquí, el término "fármaco" o "ingrediente activo" y sus derivados, a menos que se defina de otro modo, significa Compuesto A o solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida.

45 **[0035]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "compuesto B" y sus derivados, significa N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, como compuesto libre o no salado y no solvatado. El Compuesto B también se refiere a la cantidad de compuesto libre o no salado y no solvatado en una cantidad de Compuesto A.

50 **[0036]** Por el término "escala comercial" y sus derivados, tal como se utiliza aquí, se entiende la preparación a escala de un lote superior a unos 20 kg de mezcla de compresión directa, convenientemente superior a 50 kg, convenientemente superior a 75 kg o un tamaño de lote adecuado para preparar al menos unas 50.000 formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, convenientemente al menos 75.000 formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, convenientemente al menos 100.000 formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas.

55 **[0037]** El término "cantidad eficaz" y sus derivados, significa aquella cantidad de un fármaco o ingrediente activo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o clínico. Además, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, produzca una mejora del tratamiento, la curación, la prevención o la mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye en su ámbito cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

65 **[0038]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "formulación" y sus derivados, a menos que se defina de otro modo, se refiere a formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, de la invención que contienen el Compuesto A.

**[0039]** Por el término "coadministración", tal como se utiliza aquí, se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida que contenga el Compuesto A, y otro agente o agentes activos, conocidos por su utilidad en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y radioterapia. El término agente o agentes activos adicionales, tal como se utiliza en el presente documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento contra el cáncer. En el presente documento, "otro agente o agentes activos" se utiliza indistintamente con otro agente o agentes antineoplásicos. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran muy próximos en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por inyección y otro por vía oral. Convenientemente, la "coadministración" consistirá esencialmente en una forma farmacéutica oral sólida que contenga el compuesto A y una segunda forma farmacéutica que contenga otro agente activo. Convenientemente, la "coadministración" consistirá esencialmente en una forma farmacéutica oral sólida que contenga el compuesto A, una segunda forma farmacéutica que contenga otro agente activo y una tercera forma farmacéutica que contenga otro agente activo.

**[0040]** Típicamente, cualquier agente anti-neoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible a ser tratado puede ser co-administrado en el tratamiento del cáncer en la presente invención. Se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la materia sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles en función de las características particulares de los fármacos y del cáncer en cuestión. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, entre otros, agentes antimicrotúbulos como diterpenoides y alcaloides de vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II como epipodofilotoxinas; antimetabolitos, como análogos de purinas y pirimidinas y compuestos antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I, como las camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de las vías de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis no receptores tirosina quinasa; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; inhibidores de la señalización del ciclo celular; inhibidores del proteasoma; e inhibidores del metabolismo del cáncer.

**[0041]** Ejemplos de otro agente o agentes activos (agente antineoplásico) para su uso en combinación o coadministración con una forma farmacéutica de dosificación inventada en la actualidad, son los agentes quimioterapéuticos.

**[0042]** Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Algunos ejemplos de agentes antimicrotúbulos son, entre otros, los diterpenoides y los alcaloides de la vinca.

**[0043]** Los diterpenoides, derivados de fuentes naturales, son agentes anticancerígenos específicos de fase que actúan en las fases G<sub>2</sub>/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, al unirse a esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece entonces inhibirse, deteniéndose la mitosis y produciéndose la muerte celular. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.

**[0044]** Paclitaxel, 13-éster de 4,10-diacetato 2-benzoato de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto diterpénico natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible comercialmente como solución inyectable TAXOL®. Pertenece a la familia de los terpenos taxanos. Fue aislada por primera vez en 1971 por Wani et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 93:2325. 1971), que caracterizó su estructura por métodos químicos y cristalográficos de rayos X. Uno de los mecanismos de su actividad está relacionado con la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiendo así el crecimiento de las células cancerosas. Schiff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., *Nature*, 277:665-667 (1979); Kumar, J. *Biol. Chem*, 256: 10435-10441 (1981). Para una revisión de la síntesis y la actividad anticancerígena de algunos derivados del paclitaxel, véase: D. G. I. Kingston et al., *Studies in Organic Chemistry* vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

**[0045]** El paclitaxel ha sido aprobado para uso clínico en el tratamiento del cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273,1989) y para el tratamiento del cáncer de mama (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797,1991.) Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., *Sem. Oncol.*, 20:56, 1990). El compuesto también tiene potencial para el tratamiento de la poliquistosis renal (Woo et al., *Nature*, 368:750. 1994), el cáncer de pulmón y la malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel produce una supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et al, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50nM) (Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

**[0046]** Docetaxel, 13-éster, éster N-terc-butilico de (2R,3S)- N-carboxi-3-fenilisoserina con 4-acetato 2-benzoato de 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxi-tax-11-en-9-ona, trihidrato; está disponible comercialmente como solución

inyectable como TAXOTERE®. Docetaxel está indicado para el tratamiento del cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel *q.v.*, preparado a partir de un precursor natural, la 10-deacetil-bacatina III, extraída de la aguja del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

**[0047]** Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta del bígaro. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a la tubulina. En consecuencia, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en metafase con muerte celular posterior. Algunos ejemplos de alcaloides de la vinca son, entre otros, la vinblastina, la vincristina y la vinorelbina.

**[0048]** La vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponible comercialmente como VELBAN® como solución inyectable. Aunque, tiene posible indicación como terapia de segunda línea de varios tumores sólidos, está principalmente indicado en el tratamiento del cáncer testicular y varios linfomas incluyendo la Enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario de la vinblastina que limita la dosis.

**[0049]** La vincristina, vincaleucoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible comercialmente como ONCOVIN® como solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también se ha utilizado en regímenes de tratamiento de linfomas malignos Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más frecuentes de la vincristina y, en menor medida, se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

**[0050]** La vinorelbina, 3',4'-didehidro -4'-desoxi-C'-norvincaleucoblastina [R-(R\*,R\*)-2,3-dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponible comercialmente como solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de vinca semisintético. La vinorelbina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, como el cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, en particular los cánceres de pulmón no microcítico, de mama avanzado y de próstata hormono-refractario. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente de la vinorelbina.

**[0051]** Los complejos de coordinación de platino son agentes anticancerígenos no específicos de fase, que son interactivos con el ADN. Los complejos de platino penetran en las células tumorales, se acuatizan y forman enlaces cruzados intra e inter filamentos con el ADN, lo que provoca efectos biológicos adversos en el tumor. Algunos ejemplos de complejos de coordinación de platino son, entre otros, el cisplatino y el carboplatino.

**[0052]** El cisplatino, cis-diamminedicloroplatino, está disponible comercialmente como PLATINOL® como solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento del cáncer metastásico de testículo y ovario y del cáncer de vejiga avanzado. Los principales efectos secundarios del cisplatino que limitan la dosis son la nefrotoxicidad, que puede controlarse mediante hidratación y diuresis, y la ototoxicidad.

**[0053]** Carboplatino, platino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está disponible comercialmente como PARAPLATIN® como solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma ovárico avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad del carboplatino que limita la dosis.

**[0054]** Los agentes alquilantes son agentes específicos anticancerígenos sin fase y electrófilos fuertes. Normalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el ADN a través de moléculas nucleófilas de la molécula de ADN, como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Esta alquilación altera la función de los ácidos nucleicos y provoca la muerte celular. Algunos ejemplos de agentes alquilantes son, entre otros, las mostazas nitrogenadas, como la ciclofosfamida, el melfalán y el clorambucilo; los alquilsulfonatos, como el busulfán; las nitrosoureas, como la carmustina; y los triazenos, como la dacarbazina.

**[0055]** La ciclofosfamida, 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible comercialmente como solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. La alopecia, las náuseas, los vómitos y la leucopenia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más frecuentes de la ciclofosfamida.

**[0056]** El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible comercialmente como solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma epitelial de ovario no resecable. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente del melfalán.

**[0057]** El clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, se comercializa en forma de comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y de linfomas malignos como el linfoma folicular gigante y la enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente del clorambucilo.

**[0058]** Busulfan, 1,4-butanediol dimetanosulfonato, está disponible comercialmente como MYLERAN® TABLETS. Busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente del busulfán.

5 **[0059]** La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible comercialmente en viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes de tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente de la carmustina.

10 **[0060]** La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible comercialmente en viales individuales de material como DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, los vómitos y la anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más frecuentes de la dacarbazina.

15 **[0061]** Los antibióticos antineoplásicos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Normalmente, dicha acción da lugar a complejos de ADN estables o a la rotura de hebras, lo que altera la función ordinaria de los ácidos nucleicos y conduce a la muerte celular. Los ejemplos de agentes antibióticos antineoplásicos incluyen, entre otros, actinomicinas como la dactinomicina, antrocinclinas como la daunorrubicina y la doxorubicina; y bleomicinas.

20 **[0062]** La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está disponible comercialmente en forma inyectable como COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rabdomiosarcoma. Las náuseas, los vómitos y la anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más frecuentes de la dactinomicina.

25 **[0063]** Daunorubicina, (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente en forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o inyectable como CERUBIDINE®. La daunorrubicina está indicada para inducir la remisión en el tratamiento de la leucemia aguda no linfocítica y el sarcoma de Kaposi avanzado asociado al HIV. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente de la daunorrubicina.

30 **[0064]** La doxorubicina, clorhidrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible comercialmente en forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente de la doxorubicina.

35 **[0065]** La bleomicina, una mezcla de antibióticos glucopéptidos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está disponible comercialmente como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como tratamiento paliativo, como agente único o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonares y cutáneas son los efectos secundarios más frecuentes de la bleomicina que limitan la dosis.

**[0066]** Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, entre otros, las epipodofilotoxinas.

45 **[0067]** Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas suelen afectar a las células en las fases S y G<sub>2</sub> del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN que provoca roturas de la cadena de ADN. Las roturas de hebra se acumulan y se produce la muerte celular. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido.

50 **[0068]** El etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de los cánceres de testículo y de pulmón de células no pequeñas. La mielosupresión es el efecto secundario más frecuente del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la de trombocitopenia.

55 **[0069]** El tenipósido, 4'-demetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible comercialmente como solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. La teniposida está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente de la teniposida. La teniposida puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

60 **[0070]** Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases de purina o pirimidina y limitando así la síntesis de ADN. En consecuencia, la fase S no avanza y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, entre otros, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptapurina, tioguanina y gemcitabina.



**[0071]** El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinediona, está disponible comercialmente como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo provoca la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto al ARN como al ADN. El resultado suele ser la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios del 5-fluorouracilo que limitan la dosis. Otros análogos de la fluoropirimidina son la 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y el monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

**[0072]** La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2 (1H)-pirimidinona, está disponible comercialmente como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la elongación de la cadena de ADN mediante la incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de la citidina son la 5-azacitidina y la 2',2'-difluorodeoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

**[0073]** La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible comercialmente como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La mercaptopurina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a dosis elevadas. Un análogo útil de la mercaptopurina es la azatioprina.

**[0074]** La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible comercialmente como TABLOID®. La tioguanina muestra especificidad de fase celular en la fase S al inhibir la síntesis de ADN por un mecanismo aún no especificado. La tioguanina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, que incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente de la administración de tioguanina. Sin embargo, se producen efectos secundarios gastrointestinales que pueden limitar la dosis. Otros análogos de las purinas son la pentostatina, la eritrohidroxinoniladenina, el fosfato de fludarabina y la cladribina.

**[0075]** La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2', 2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible comercialmente como GEMZAR®. La gemcitabina muestra especificidad de fase celular en la fase S y bloqueando la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado y sola en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado. La mielosupresión, que incluye leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más frecuente de la administración de gemcitabina.

**[0076]** El metotrexato, ácido N-4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil) metil]metilamino] benzoil]-L-glutámico, está disponible comercialmente como metotrexato sódico. El metotrexato exhibe efectos en la fase celular, específicamente en la fase S, al inhibir la síntesis, reparación y/o replicación del ADN mediante la inhibición de la ácido deshidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente único o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento del coriocarcinoma, la leucemia meníngea, el linfoma no Hodgkin y los carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

**[0077]** Las camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de camptotecina están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a irinotecan, topotecan, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas a continuación.

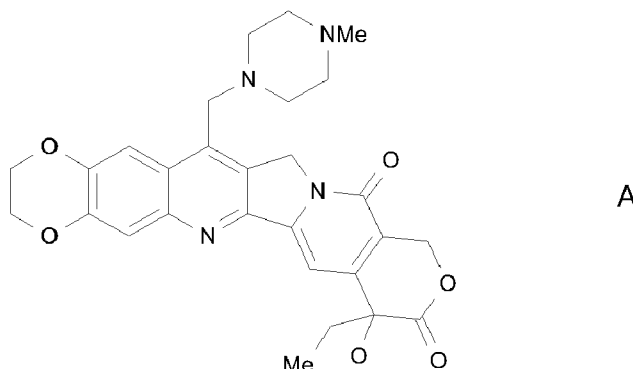
**[0078]** El clorhidrato de irinotecán, (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino) carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible comercialmente como solución inyectable CAMPTOSAR®.

**[0079]** El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables de la doble cadena causadas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN: irinotecan o complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios del irinotecán HCl que limitan la dosis son la mielosupresión, incluida la neutropenia, y los efectos gastrointestinales, incluida la diarrea.

**[0080]** El topotecán HCl, (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona monohidrocloruro, está disponible comercialmente como solución inyectable Hycamtin®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN e impide la religación de las roturas de hebra única causadas por la topoisomerasa I en respuesta a la tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico de ovario y del cáncer de pulmón

de células pequeñas. El efecto secundario limitante de la dosis de topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente la neutropenia.

**[0081]** También de interés, es el derivado de camptotecina de Fórmula A siguiente, incluyendo la forma de mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



conocida con el nombre químico de "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilendioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Dicho compuesto, así como compuestos relacionados, se describen, incluyendo métodos de fabricación, en las Patentes de EE.UU. N.º 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y la Solicitud de patente de EE. UU. pendiente N.º 08/977.217, presentada el 24 de noviembre de 1997.

**[0082]** Las hormonas y los análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que existe una relación entre la(s) hormona(s) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Algunos ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer son, entre otros, los adrenocorticosteroides como la prednisona y la prednisolona, que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y la leucemia aguda en niños; la aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa como el anastrozol, el letrozol, el vorazol y el exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma corticosuprarrenal y el carcinoma de mama hormonodependiente que contiene receptores de estrógenos; progestrinas, como el acetato de megestrol, útiles en el tratamiento del cáncer de mama hormonodependiente y del carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos, como la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona y 5 $\alpha$ -reductasas, como la finasterida y la dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna antiestrógenos como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS) como los descritos en las Patentes de EE.UU. N.º 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama hormonodependiente y otros cánceres susceptibles; y la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y sus análogos que estimulan la liberación de la hormona leutinizante (LH) y/o la hormona foliculoestimulante (FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de la LHRH como el acetato de goserelina y la luprolida.

**[0083]** Los inhibidores de la vía de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que evoca un cambio intracelular. Tal y como se utiliza aquí, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina quinasas receptoras, tirosina quinasas no receptoras, bloqueadores de dominios SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidilinositol-3 quinasas, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

**[0084]** Varias proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de residuos tirosílicos específicos en varias proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Estas proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse en términos generales como quinasas receptoras o no receptoras.

**[0085]** Los receptores tirosina quinasas son proteínas transmembrana que tienen un dominio extracelular de unión al ligando, un dominio transmembrana y un dominio tirosina quinasa. Los receptores tirosina quinasas intervienen en la regulación del crecimiento celular y suelen denominarse receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que la activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, la actividad aberrante del receptor del factor de crecimiento quinasa, por ejemplo por sobreexpresión o mutación, da lugar a un crecimiento celular incontrolado. En consecuencia, la actividad aberrante de dichas quinasas se ha relacionado con el crecimiento de tejidos malignos. Por consiguiente, los inhibidores de dichas quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento del cáncer. Los receptores del factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), la tirosina quinasa con dominios de homología inmunoglobulina-like y factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento insulínico I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de

- efrina (eph) y el protooncogen RET. Se están desarrollando varios inhibidores de los receptores de crecimiento, como antagonistas del ligando, anticuerpos, inhibidores de la tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores del factor de crecimiento y los agentes que inhiben la función del receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.
- [0086]** Las tirosina quinasas que no son receptores quinasas del factor de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras para su uso en la presente invención, que son dianas o dianas potenciales de fármacos anticancerígenos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa de Brutons y Bcr-Abl. Dichas quinasas no receptoras y los agentes que inhiben la función de la tirosina quinasa no receptora se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.
- [0087]** Los bloqueadores de dominios SH2/SH3 son agentes que interrumpen la unión de dominios SH2 o SH3 en una variedad de enzimas o proteínas adaptadoras, incluyendo la subunidad PI3-K p85, las quinasas de la familia Src, las moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos contra el cáncer se analizan en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.
- [0088]** Inhibidores de Serina/Treonina Quinasas incluyendo bloqueadores de la cascada MAP quinasa que incluyen bloqueadores de Raf quinasas (rafk), Mitógeno o Quinasa Regulada Extracelularmente (MEKs), y Quinasas Reguladas Extracelularmente (ERKs); y Bloqueadores de miembros de la familia Proteína quinasa C incluyendo bloqueadores de PKCs (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Familia de quinasas Ikb (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia de quinasas akt, PDK1 y quinasas del receptor TGF beta. Estas serina/treonina quinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Encuestas sobre el cáncer. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Tratamiento e investigación del cáncer. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; Patente de EE. UU. N.º 6.268.391; Pearce, L.R et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology (2010) 11, 9-22. and Martinez-lacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.
- [0089]** De manera adecuada, el compuesto farmacéuticamente activo de la invención se utiliza en combinación con un inhibidor de B-Raf. De manera adecuada, *N*-{3-[5-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se divulga y reivindica en la solicitud internacional n.º PCT/US2009/042682, con fecha de presentación internacional de 4 de mayo de 2009. La *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida puede prepararse como se describe en la solicitud internacional n.º PCT/US2009/042682.
- [0090]** De manera adecuada, el compuesto farmacéuticamente activo de la invención se utiliza en combinación con un inhibidor de Akt. De forma adecuada, *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se divulga y reivindica en la solicitud internacional n.º PCT/US2008/053269, con fecha de presentación internacional de 7 de febrero de 2008; número de publicación internacional WO 2008/098104 y fecha de publicación internacional de 14 de agosto de 2008. La *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida es el compuesto del ejemplo 224 y puede prepararse como se describe en la solicitud internacional N.º PCT/US2008/053269.
- [0091]** De manera adecuada, el compuesto farmacéuticamente activo de la invención se utiliza en combinación con un inhibidor de Akt. De forma adecuada, *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se divulga y reivindica en la solicitud internacional n.º PCT/US2008/053269, con fecha de presentación internacional de 7 de febrero de 2008; número de publicación internacional WO 2008/098104 y fecha de publicación internacional de 14 de agosto de 2008. La *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida es el compuesto del ejemplo 96 y puede prepararse como se describe en la solicitud internacional n.º PCT/US2008/053269. De forma adecuada, la *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida se presenta en forma de sal clorhidrato. La forma salina puede ser preparada por un experto en la materia a partir de la descripción de la Solicitud Internacional n.º PCT/US2010/022323, cuya fecha de presentación internacional es el 28 de enero de 2010.
- [0092]** Los inhibidores de los miembros de la familia de la fosfatidilinositol-3 quinasa, incluidos los bloqueadores de PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku, también pueden ser útiles en la presente invención. Estas quinasas se analizan en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.
- [0093]** También son de interés en la presente invención los inhibidores de la señalización del Mio-inositol, como los bloqueantes de la fosfolipasa C y los análogos del Mio-inositol. Dichos inhibidores de señales se describen en Powis, G.,

y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

**[0094]** Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales son los inhibidores del Ras Oncogén. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, la geranil-geraniltransferasa y las proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que estos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo salvaje, actuando así como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se analiza en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99- 102; and *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

**[0095]** Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos antagonistas de la unión del ligando de la quinasa receptora también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión al ligando extracelular de las tirosina quinasas receptoras. Por ejemplo, el anticuerpo específico del EGFR Imclone C225 (véase Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® erbB2 (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

**[0096]** Los inhibidores de la angiogénesis no quinasa receptora también pueden ser útiles en la presente invención. Los inhibidores de VEGFR y TIE2 relacionados con la angiogénesis se han tratado anteriormente en relación con los inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina quinasas receptoras). La angiogénesis en general está vinculada a la señalización erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. En consecuencia, los inhibidores de la tirosina quinasa no receptora pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF, que no reconocen VEGFR (el receptor tirosina quinasa), pero se unen al ligando; inhibidores de moléculas pequeñas de integrina ( $\alpha_v$ ,  $\beta_3$ ) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos divulgados. (Véase Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60, 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

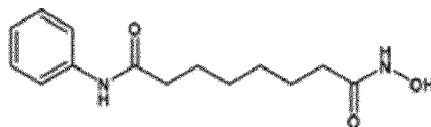
**[0097]** Los agentes utilizados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de Fórmula (I). Existen varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmunitaria. En general, estas estrategias se enmarcan en el ámbito de las vacunas tumorales. La eficacia de los enfoques inmunológicos puede mejorarse en gran medida mediante la inhibición combinada de las vías de señalización utilizando un inhibidor de molécula pequeña. La discusión del enfoque inmunológico/tumoral de la vacuna contra erbB2/EGFR se encuentra en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; and Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

**[0098]** Los agentes utilizados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) también pueden utilizarse en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, el aumento de bcl-2 se ha relacionado con la quimiorresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a los miembros antiapoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular a la baja la expresión de bcl-2 en los tumores han demostrado beneficios clínicos y se encuentran actualmente en ensayos de fase II/III, concretamente el oligonucleótido antisentido bcl-2 G3139 de Genta. Tales estrategias proapoptóticas utilizando la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 se discuten en Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; and Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

**[0099]** Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteínas quinasas denominadas quinasas dependientes de ciclinas (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Se están desarrollando varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, ejemplos de quinasas dependientes de ciclinas, incluyendo CDK2, CDK4, y CDK6 e inhibidores para las mismas se describen en, por ejemplo, Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230. Además, se ha descrito que p21WAF1/CIP1 es un inhibidor potente y universal de las quinasas dependientes de ciclinas (Cdks) (Ball et al., *Progress in Cell Cycle Res.*, 3.X.2009: 125 (1997)). Se sabe que los compuestos que inducen la expresión de p21WAF1/CIP1 están implicados en la supresión de la proliferación celular y tienen actividad supresora de tumores (Richon et al., *Proc. NatAcad. Sci. U.S.A.* 97(18): 10014-10019 (2000)), y se incluyen como inhibidores de la señalización del ciclo celular. Los inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) están implicados en la activación transcripcional de p21WAF1/CIP1 (Vigushin et al., *Anticancer Drugs*, 13(1): 1-13 (enero de 2002)), y son inhibidores de la señalización del ciclo celular adecuados para su uso en el presente documento. Ejemplos de tales inhibidores de HDAC incluyen:

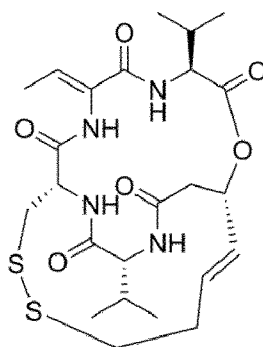
1. Vorinostat, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Marks et al., *Nature Biotechnology* 25, 84 a 90

(2007); Stenger, Community Oncology 4, 384-386 (2007).  
Vorinostat tiene la siguiente estructura química y nombre:



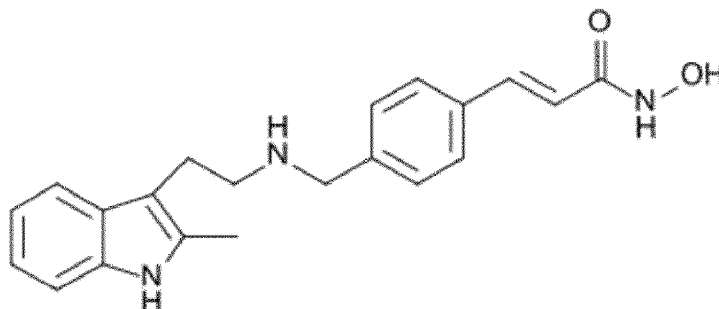
*N*-hidroxi-*N'*-fenil-octanodiamida

2. Romidepsina, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Vinodhkumar et al., Biomedicine & Pharmacotherapy 62 (2008) 85-93. Romidepsin, tiene la siguiente estructura química y nombre:



(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-etilideno-4,21-di(propan-2-il)-2-oxa-12,13-ditia-5,8,20,23-tetrazabicyclo[8.7.6]tricos-16-eno-3,6,9,19,22-pentona

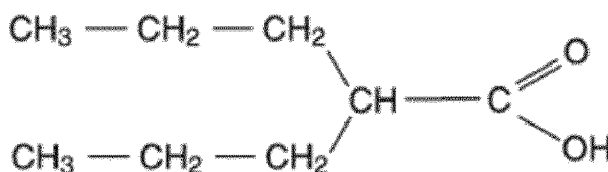
3. Panobinostat, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Drugs of the Future 32(4): 315-322 (2007).  
Panobinostat, tiene la siguiente estructura química y nombre:



((2E)-N-hidroxi-3-[4-({[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)etil]amino}metil)fenil]acrilamida

4. Ácido valproico, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Gottlicher, et al., EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001).

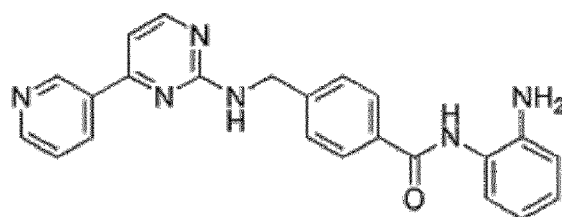
El ácido valproico, tiene la siguiente estructura química y nombre:



Ácido 2-propilpentanoico

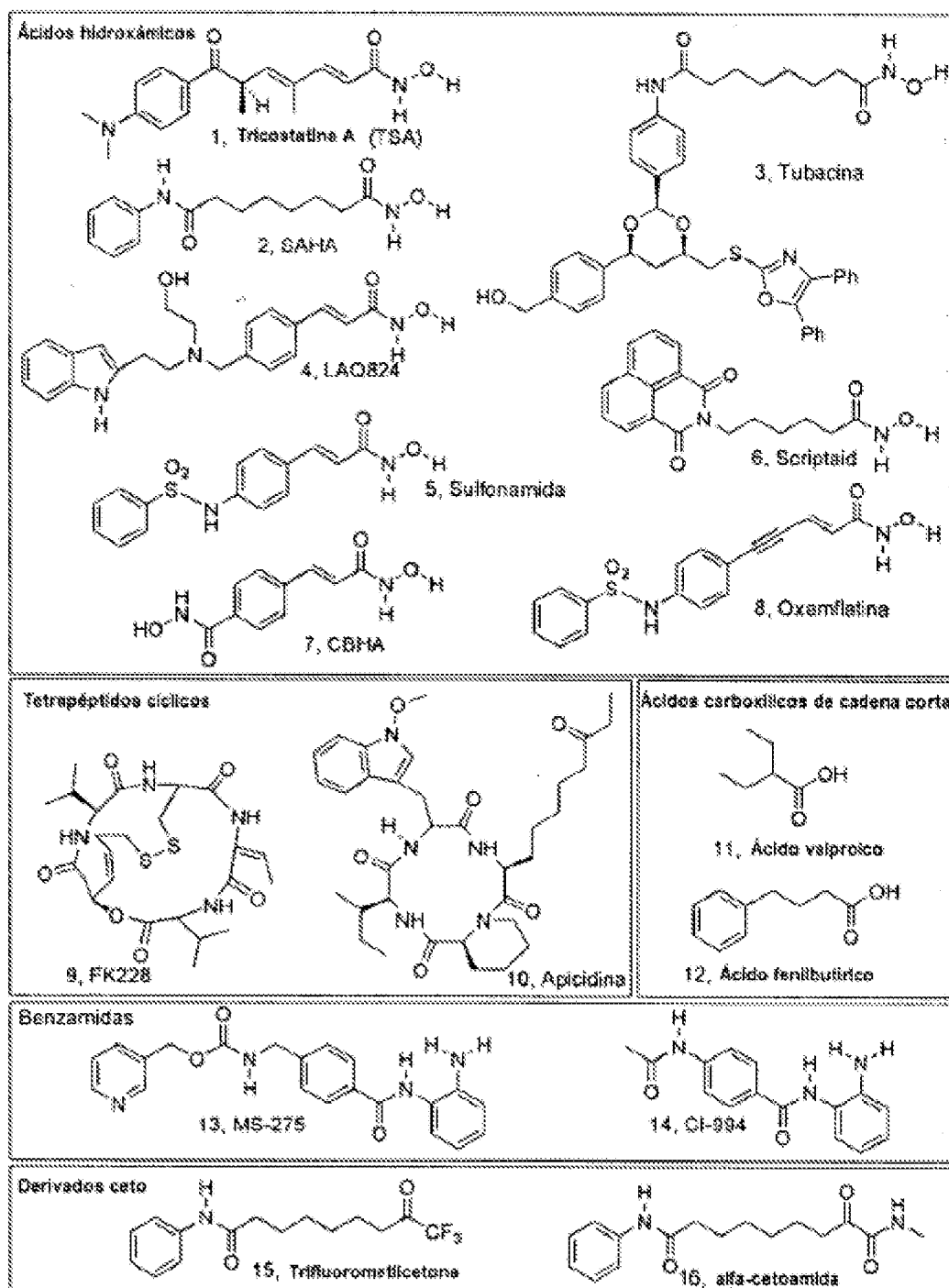
5. Mocetinostat (MGCD0103), incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Balasubramanian et al., Cancer Letters 280: 211-221 (2009).

Mocetinostat, tiene la siguiente estructura química y nombre:



*N*-(2-Aminofenil)-4-[[[(4-piridin-3-ilpirimidin-2-il)amino]metil] benzamida

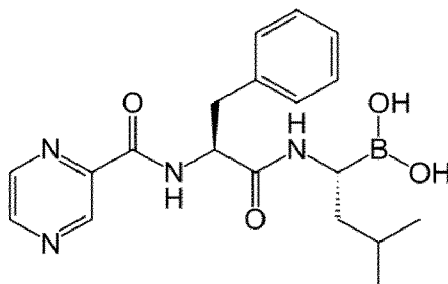
**[0100]** Otros ejemplos de tales inhibidores de HDAC se incluyen en Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116, en particular los compuestos de la tabla 3 de la misma como se indica a continuación.



**[0101]** Los inhibidores del proteasoma son fármacos que bloquean la acción de los proteasomas, complejos celulares que descomponen proteínas, como la proteína p53. Hay varios inhibidores del proteasoma comercializados o en estudio para el tratamiento del cáncer. Los inhibidores del proteasoma adecuados para su uso en el presente documento incluyen:

1. Bortezomib (Velcade®), incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Adams J, Kauffman M (2004), Cancer Invest 22 (2): 304-11.

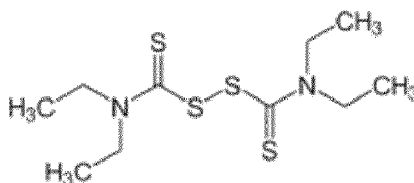
El bortezomib tiene la siguiente estructura química y nombre.



Ácido [(1*R*)-3-metil-1-({(2*S*)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonyl)amino]propanoil}amino)butil]borónico

2. Disulfiram, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Bouma et al. (1998). J. Antimicrob. Chemother. 42 (6): 817-20.

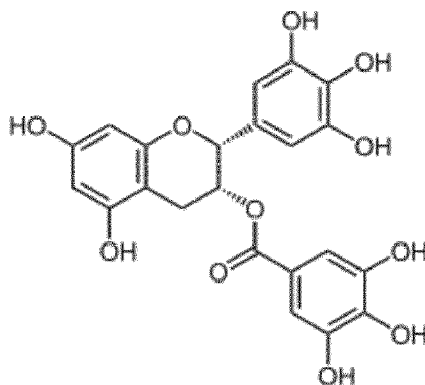
El disulfiram tiene la siguiente estructura química y nombre.



1,1',1'',1'''-[disulfanediy]bis(carbonothioyl)nitrito]tetraethane

3. Galato de epigallocatequina (EGCG), incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Williamson et al., (December 2006), The Journal of Allergy and Clinical Immunology 118 (6): 1369-74.

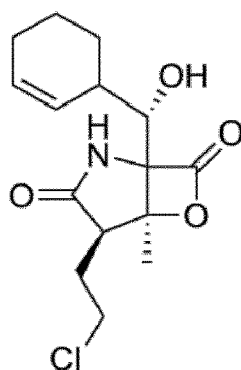
El galato de epigallocatequina tiene la siguiente estructura química y nombre.



[(2*R*,3*R*)-5,7-dihidroxi-2-(3,4,5-trihidroxifenil)croman-3-il]3,4,5-trihidroxibenzoato

4. Salinosporamida A, incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables. Feling et al., (2003), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 42 (3): 355-7.

La salinosporamida A tiene la siguiente estructura química y nombre.



(4R,5S)-4-(2-cloroetil)-1-((1S)-ciclohex-2-enil(hidroxi)metil) -5-metil-6-oxa-2-azabicyclo3.2.0heptano-3,7-diona

**[0102]** Inhibidores del metabolismo del cáncer - Muchas células tumorales muestran un metabolismo marcadamente diferente al de los tejidos normales. Por ejemplo, aumenta la tasa de glucólisis, el proceso metabólico que convierte la glucosa en piruvato, y el piruvato generado se reduce a lactato, en lugar de seguir oxidándose en la mitocondria a través del ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). Este efecto se observa a menudo incluso en condiciones aeróbicas y se conoce como efecto Warburg.

**[0103]** La lactato deshidrogenasa A (LDH-A), una isoforma de la lactato deshidrogenasa expresada en las células musculares, desempeña un papel fundamental en el metabolismo de las células tumorales al realizar la reducción de piruvato a lactato, que luego puede exportarse fuera de la célula. Se ha demostrado que esta enzima está regulada al alza en muchos tipos de tumores. La alteración del metabolismo de la glucosa descrita en el efecto Warburg es fundamental para el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas, y se ha demostrado que la supresión de la LDH-A mediante ARN-i reduce la proliferación celular y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto.

D. A. Tennant et. al., Nature Reviews, 2010, 267.  
P. Leder, et. al., Cancer Cell, 2006, 9, 425.

**[0104]** Los inhibidores del metabolismo del cáncer, incluidos los inhibidores de LDH-A, son adecuados para su uso en combinación con los compuestos de esta invención.

**[0105]** El término "mezcla seca" y sus derivados, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a partículas formuladas que comprenden el Compuesto A y/o diluyentes y/o aglutinantes y/o lubricantes y/o desintegrantes de tal manera que las partículas son adecuadas para su utilización en la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas y se producen mediante mezcla seca o granulación seca. Es posible administrar la mezcla seca directamente a un sujeto que la necesite como medicamento. Sin embargo, se prevé que la mezcla seca se utilice más adecuadamente en la preparación de formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, como se ha indicado anteriormente.

**[0106]** Con los términos "forma farmacéutica oral sólida" y "forma farmacéutica sólida" y sus derivados, tal como se utilizan aquí, a menos que se defina de otro modo, se hace referencia a una preparación farmacéutica final que comprende el Compuesto A, como: comprimidos, cápsulas, pellets, pastillas, sobres y polvos (incluidas las versiones recubiertas de cualquiera de dichas preparaciones), convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, que son adecuados para la administración *in vivo*.

**[0107]** Cuando se indica que un excipiente para uso en el presente documento está sustancialmente libre de agua, se contempla que el excipiente podría contener cantidades menores de agua, por ejemplo: alrededor del 5% en peso o menos, convenientemente alrededor del 2,5% en peso o menos, convenientemente alrededor del 1% en peso o menos. En este aspecto de la invención, se cree que cantidades muy menores de agua pueden estar en el componente excipiente sin afectar adversamente el rendimiento de la dosificación sólida de, adecuadamente la tableta, adecuadamente la cápsula.

**[0108]** Convenientemente, las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, comprenden el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, del compuesto B, un diluyente (también conocido como agente de relleno o voluminizador) y, convenientemente, también un aglutinante y/o un lubricante y/o un desintegrante. Los expertos en la materia reconocerán que un material dado puede proporcionar una o más funciones en la formulación del comprimido, aunque el material suele incluirse para una función primaria. Los porcentajes de diluyente, aglutinante, lubricante y desintegrante indicados en el presente documento y en las reivindicaciones se expresan en peso del comprimido.

**[0109]** Los diluyentes proporcionan volumen, por ejemplo, para que el comprimido tenga un tamaño práctico para su



- procesamiento. Los diluyentes también pueden ayudar al procesado, por ejemplo, proporcionando propiedades físicas mejoradas como fluidez, compresibilidad y dureza del comprimido. Debido al porcentaje relativamente alto de diluyente y a la cantidad de contacto directo entre el diluyente y el compuesto activo en la formulación farmacéutica típica, la interacción del diluyente con el compuesto activo preocupa especialmente al formulador. Ejemplos de diluyentes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los siguientes o una versión anhidra de los mismos: cargas solubles en agua y cargas insolubles en agua, tales como fosfato de calcio (p. ej., di y tri básico, hidratado o anhidro), sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, caolín, lactosa que está sustancialmente libre de agua, lactosa convenientemente secada por pulverización o anhidra (colectivamente lactosa como se usa aquí), celulosa (p. ej., celulosa microcristalina, celulosa en polvo), almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol, maltodextrina, azúcar en polvo, azúcar comprimible, sacarosa, dextrosa e inositol. Los diluyentes que están sustancialmente libres de agua son adecuados para los comprimidos de la presente invención. En una realización de la presente invención, el diluyente se compone de uno o ambos de Manitol y celulosa microcristalina.
- [0110]** Las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, comprenden típicamente de aproximadamente 25% a aproximadamente 89%, de uno o más diluyentes.
- [0111]** Un aspecto de la presente invención comprende formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, en las que las formas farmacéuticas sólidas se formulan utilizando un diluyente o diluyentes sustancialmente exentos de agua.
- [0112]** Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, en los que los comprimidos se formulan utilizando un diluyente o diluyentes sustancialmente exentos de agua.
- [0113]** Un aspecto de la presente invención comprende cápsulas farmacéuticas, en las que las cápsulas se formulan utilizando un diluyente o diluyentes sustancialmente libres de agua.
- [0114]** Los aglutinantes confieren propiedades cohesivas al material en polvo. Ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los siguientes o una versión anhidra de los mismos: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) y etilcelulosa (EC)], polivinilpirrolidona. Los aglutinantes que están sustancialmente libres de agua son adecuados para los comprimidos de la presente invención. En una realización de la presente invención, el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o hipromelosa.
- [0115]** Las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, comprenden típicamente hasta aproximadamente un 2 - 8% de aglutinante, como aproximadamente un 2%, aproximadamente un 3%, aproximadamente un 4%, aproximadamente un 5%, aproximadamente un 6%, aproximadamente un 7% y aproximadamente un 8% en peso. Las formulaciones pueden contener hasta un 5% de aglutinante.
- [0116]** Un aspecto de la presente invención comprende formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, en las que las formas farmacéuticas sólidas se formulan utilizando un aglutinante o aglutinantes sustancialmente libres de agua.
- [0117]** Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, en los que los comprimidos se formulan utilizando un aglutinante o aglutinantes que están sustancialmente libres de agua.
- [0118]** Un aspecto de la presente invención comprende cápsulas farmacéuticas, en las que las cápsulas se formulan utilizando un aglutinante o aglutinantes que están sustancialmente libres de agua.
- [0119]** Los lubricantes se utilizan generalmente para mejorar el procesamiento, por ejemplo, para evitar la adhesión del material de la formulación al equipo de fabricación, reducir la fricción entre partículas, mejorar la velocidad de flujo de la formulación y/o ayudar a la expulsión de las formulaciones del equipo de fabricación. Ejemplos de lubricantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los siguientes o una versión anhidra de los mismos: talco, estearatos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, palmitostearato), ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, behanato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno (por ejemplo, CARBOWAXes), parafina líquida, lauril sulfato sódico, lauril sulfato magnésico, oleato sódico, estearil fumarato sódico, DL-leucina y derivados de sílice (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal, sílice pirogénica y silicoaluminato sódico). Los lubricantes que están sustancialmente libres de agua son adecuados para los comprimidos de la presente invención. En una realización de la presente invención, el lubricante es estearato de magnesio.
- [0120]** Las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, comprenden típicamente hasta aproximadamente un 2% de lubricante. Las formulaciones pueden contener hasta un 1 % aproximadamente, o hasta un 0,75 % aproximadamente de lubricante.
- [0121]** Un aspecto de la presente invención comprende formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, en las que las formas farmacéuticas sólidas se formulan utilizando un

lubricante o lubricantes que están sustancialmente libres de agua.

**[0122]** Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, en los que los comprimidos se formulan utilizando un lubricante o lubricantes que están sustancialmente libres de agua.

**[0123]** Un aspecto de la presente invención comprende cápsulas farmacéuticas, en las que las cápsulas se formulan utilizando un lubricante o lubricantes que están sustancialmente libres de agua.

**[0124]** Los desintegrantes se emplean para facilitar la ruptura o desintegración de la formulación tras su administración. Ejemplos de desintegrantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los siguientes o una versión anhidra de los mismos: almidones, celulosas, gomas, polímeros reticulados y agentes efervescentes, como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato sódico, Veegum HV, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa, dióxido de silicio coloidal, goma de celulosa modificada (e.g., Ac-Di-Sol R), agar, bentonita, arcilla montmorillonita, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, resinas de intercambio iónico (p. ej., poliacrina potásica), ácido alginico y alginatos, goma guar, pulpa de cítricos, carboximetilcelulosa y sus sales, como lauril sulfato sódico, silicato de magnesio y aluminio, silicato de aluminio hidratado, bicarbonato sódico en mezcla con un acidulante, como ácido tartárico o ácido cítrico. Los desintegrantes que están sustancialmente libres de agua son adecuados para los comprimidos de la presente invención. En una realización de la presente invención, el desintegrante se compone de uno o más de: croscarmelosa sódica, lauril sulfato sódico y dióxido de silicio coloidal.

**[0125]** Las formas farmacéuticas orales sólidas de la presente invención, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, comprenden típicamente una cantidad del 2 % a aproximadamente el 5 % de desintegrante, convenientemente aproximadamente el 2 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 4 % y aproximadamente el 5 % en peso. Las formulaciones contienen aproximadamente un 3% de desintegrante.

**[0126]** Un aspecto de la presente invención comprende formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, en las que las formas farmacéuticas sólidas se formulan utilizando un desintegrante o desintegrantes que están sustancialmente libres de agua.

**[0127]** Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, en los que los comprimidos se formulan utilizando un desintegrante o desintegrantes que están sustancialmente libres de agua.

**[0128]** Un aspecto de la presente invención comprende cápsulas farmacéuticas, en las que las cápsulas se formulan utilizando un desintegrante o desintegrantes que están sustancialmente libres de agua.

**[0129]** Cuando se administra *in vivo*, cada compuesto farmacéutico actúa de forma única con respecto a los niveles terapéuticos del fármaco. Además, los compuestos farmacéuticamente activos se asocian a menudo con efectos secundarios indeseables como; toxicidad (por ejemplo, genotoxicidad, teratogenicidad) y manifestaciones físicas o psicológicas indeseables. Además de equilibrar las propiedades químicas del fármaco con las de los excipientes, el fármaco debe administrarse en una cantidad específica que sea suficiente para proporcionar el nivel terapéutico deseado del fármaco, pero inferior a la cantidad que presente un perfil de efectos secundarios inaceptable, o dentro de una ventana terapéutica para ese fármaco en particular.

#### **Concentración de Dosificación**

**[0130]** Se realizaron numerosos estudios con N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida en modelos animales en un intento de establecer un intervalo de selección de dosis para estudios en humanos. Los modelos animales fueron los siguientes. Farmacocinética y metabolismo en animales

**[0131]** La farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y sus solvatos, incluido el solvato de dimetilsulfóxido (denominados colectivamente "Compuesto" cuando se utiliza en relación con modelos animales o ensayos clínicos en humanos), se investigaron en una serie de estudios *in vitro* y con estudios *in vivo* orales (por sonda) e intravenosos en el ratón Balb/c, la rata Sprague Dawley (a menos que se indique lo contrario), el perro beagle y el mono cynomolgus utilizando Compuesto sin etiquetar y marcado con [14C]. En la Tabla 1 se incluye una lista de estos estudios, junto con los resultados clínicos en humanos obtenidos posteriormente. Para los estudios *in vivo* se utilizaron diversas formulaciones. Para la dosificación oral, se administraron soluciones o suspensiones. Además, algunos estudios farmacocinéticos y de toxicidad utilizaron Compuesto micronizado, incluidos los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas y perros.

Tabla 1 Lista de estudios farmacocinéticos y de metabolismo del producto con el «Compuesto»

Tipo de estudio	Vía	Dosis (mg/kg) [mg/m <sup>2</sup> ]	Forma	Especie	N.º/Grupo
Dosis única  Aumento de la dosis  Aumento de la dosis	IV u oral IV u oral IV u oral IV u oral Oral	de 0,3 a 3 de 0,3 a 10 0,3 0,3 3, 10, 30, 100  [24, 80, 240, 800] de 0,013 a 3 [de 0,25 a 80]	A/B/H <sup>14C</sup> A/B/H <sup>14C</sup> A/H <sup>14C</sup> B H <sup>14C</sup>	Ratón Rata Perro Mono Rata	3H 3M 3M 3M 3M
Toxicocinéticas de dosis repetidas hasta 13 semanas hasta 13 semanas	Oral Oral	[de 0,125 a 24] [0,15-10]	B B	Rata Perro	Hasta 18M/H hasta 6M/6H
Distribución Unión a proteínas plasmáticas  Asociación de células sanguíneas	<i>In vitro</i>	5 µM  0,5, 5 µg/mL	A	especie no clin. Ser humano	NA
Sustrato de Pgp y permeabilidad pasiva Inhibición de Pgp/OATP1B1/1B3 Sustrato de BCRP; permeabilidad pasiva e inhibición Permeabilidad en MDCKII-MDR1 QWBA Concentración en sangre, plasma e hígado Concentraciones en sangre y plasma	<i>In vitro</i>	hasta 5 µM	B/[ <sup>14</sup> C]B	Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	hasta 50 µM	B	Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	hasta 100 µM	[ <sup>14</sup> C]B/B	Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	de 0,115 a 11,5 µM	B	Ser humano	NA
	Oral	1 [8]	[ <sup>14</sup> C]B	Rata	7M
	Oral	1 [8]	[ <sup>14</sup> C]B	Rata	15M/15H
Metabolismo Estabilidad sanguínea humana Aclaramiento intrínseco  Estabilidad metabólica y determinación del perfil Metabolismo oxidativo Bioactivación oxidativa Metabolismo hepático  Metabolismo hepático (IPRL) Inhibición de CYP (3 estudios realizados) Activación de PXR Inducción de CYP	<i>In vitro</i>	5 µg/mL	B	Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	hasta 10 µM	A o B	especie no clin. Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	5 µM	[ <sup>14</sup> C]B	Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	10 µM	[ <sup>14</sup> C]B	Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	12,5 µM	[ <sup>14</sup> C]B	especie no clin. Ser humano	NA
	<i>In situ</i>	30	[ <sup>14</sup> C]B	Rata	5
	<i>In vitro</i>	de 0,01 a 50 µM	A o B	Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	de 0,0002 a 10 µM	B	Rata y Ser humano	NA
	<i>In vitro</i>	de 0,01 a 10 µM	B	Ser humano	3
	Oral	0,1, 0,3, 1 [0,8, 2,4, 8]	B	Rata	4M
Excreción					

Eliminación	Oral	1 [8]	[ <sup>14</sup> C]B	Rata	3M/3H
Eliminación	Oral	0.5 [10]	[ <sup>14</sup> C]B	Perro	3M (BDC) 3M/3H

A = Compuesto (parent precursor); B = Compuesto (soluto con sulfoxido de dimetilo); H = Compuesto (soluto con ácido acético); [<sup>14</sup>C] = Compuesto marcado con [<sup>14</sup>C] (soluto con DMSO); BCRP = Siglas en inglés de proteína de resistencia del cáncer de mama; BDC = Siglas en inglés de vías biliares canuladas; CYP = Citocromo P450; HEK = Siglas en inglés de riñón embrionario humano; IV = Intravenoso; M = Macho; F = Hembra; NA = No aplicable; MDCKII-MDR1 = Siglas en inglés de riñón canino Madin-Darby de tipo II - resistencia a múltiples fármacos 1; OATP = Siglas en inglés de polipéptido transportador de aniones orgánicos; Pgp = P-glicoproteína; PXR = Siglas en inglés de receptor X de pregnano; QWBA = Siglas en inglés de autoradiografía de cuerpo completo cuantitativa; SOL = Formulación en solución.

**NOTA:** Las dosis orales se administraron mediante alimentación forzada oral (utilizando formulaciones en suspensión a menos que se indique lo contrario).

#### Farmacocinética y toxicología de dosis repetidas

**[0132]** En la Tabla 2 se presenta la exposición sistémica comparativa ( $AUC_{0-t}$  y  $C_{max}$ ) para estudios de 13 semanas en ratas y perros. Previamente se realizaron estudios de rango de dosis en ratas a dosis de hasta 1 mg/kg/día durante 14 días y en perros a dosis de hasta 0,5 mg/kg/día (o 10 mg/m<sup>2</sup>/día) durante 10 días.

Tabla 2 Evaluación comparativa de la exposición sistémica media tras la administración oral del compuesto a ratas, perros y humanos

Especie (Duración)	Dosis (mg/m <sup>2</sup> /día)	Sexo	C <sub>max</sub> (ng/mL)		ABC (ng.h/mL)	
			Final del estudio	Proporción entre animales y seres humanos <sup>a</sup>	Final del estudio	Proporción entre animales y seres humanos <sup>a</sup>
Rata (3 semanas)	0,125	M	1,78	0,08	35,0	0,10
		H	3,33	0,14	60,2	0,17
	0,25	M	3,50	0,15	64,2	0,18
		H	6,28	0,27	126	0,35
	0,5 (MTD)	M	7,78	0,33	129	0,36
		H	13,0	0,56	211	0,59
	1 (MTD)	M	13,3	0,57	218	0,61
		H	29,4	1,26	460	1,28
Rata (13 semanas)	0,125	F	5,30	0,23	102	0,28
	0,25 (MTD)	M	5,34	0,23	95,4	0,27
		H	8,03	0,34	158	0,44
	0,5	M	15,4 <sup>b</sup>	0,66	277 <sup>b</sup>	0,77
		F	NC	NC	NC	NC
	1,0	M	NC	NC	NC	NC
		F	NC	NC	NC	NC
	1,0	F	NC	NC	NC	NC
Perro (3 semanas)	0,3	H	7,19	0,31	120	0,33
	0,4 <sup>c</sup>	F	11,6	0,50	211	0,59
	0,5 (MTD) <sup>c</sup>	H	12,3	0,53	205	0,57
		M	9,37	0,40	159	0,44
	0,75 <sup>c</sup>	M	19,0 <sup>d</sup>	0,82	282 <sup>d</sup>	0,78
	1,5 <sup>c,e</sup>	M	NC	NC	NC	NC
	0,15	M	2,32	0,10	45,6	0,13
		H	2,71	0,12	51,8	0,14
Perro (13 semanas)	0,3	M	5,15	0,22	95,5	0,27
		H	7,24	0,31	107	0,30
	0,45 (NOAEL) <sup>f</sup>	M	8,42	0,36	128	0,36
		H	9,78	0,42	150	0,42
	0,15	M	2,32	0,10	45,6	0,13
		H	2,71	0,12	51,8	0,14
	0,3	M	5,15	0,22	95,5	0,27
		H	7,24	0,31	107	0,30
Ser humano	2 mg	M y H	23,3	NA	360	NA

NA = No aplicable; NC = No calculado.

**Nota:** Los datos son medias (n=3) a menos que se indique. Los valores en **negrita** son la dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) o el nivel en el que no se observaron efectos adversos (NOAEL, por sus siglas en inglés) como se indica.

a. Proporciones dadas con respecto a las exposiciones humanas medias el Día 15 de dosificación diaria con una dosis de 2 mg.

a. Datos obtenidos de 2 ratas.

b. Datos obtenidos de 5 perros.

c. Datos obtenidos de 4 perros.

d. Para los perros que recibieron 1,5 mg/m<sup>2</sup>/día, el último día de administración de dosis fue el Día 7.

e. Los perros recibieron 0,6 mg/m<sup>2</sup>/día durante los primeros 11-12 días, un descanso farmacológico de aproximadamente 7 días y después 0,45 mg/m<sup>2</sup>/día durante el resto del estudio.

**[0133]** Se realizaron estudios toxicológicos *in vivo* en ratas Sprague Dawley y perros beagle por sonda oral (Tabla 3). Los estudios se realizaron utilizando el disolvente DMSO del compuesto formulado como suspensión en 1,5% de hidroxipropilmetilcelulosa, 5% de manitol y 0,2% de lauril sulfato sódico. Para todos los estudios toxicológicos, las dosis se expresan en función de la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>). En general, para convertir las dosis de mg/m<sup>2</sup> en mg/kg, divídalas por 8 en el caso de las ratas y por 20 en el de los perros.

Tabla 3 Estudios toxicológicos realizados con el compuesto

Tipo de estudio	Vía	Dosis [mg/m <sup>2</sup> ]	Forma	Especie	N.º/Grupo
<b>Dosis única</b>					
Aumento de la dosis	Oral	24, 80, 240, 800	H	Rata	3 M
Aumento de la dosis	Oral	3, 10, 60	B	Perro	1 M/H
<b>Dosis repetidas</b>					
3 días	Oral	2,4, 24, 240	H	Rata	5 M
14 días (4 estudios realizados)	Oral	de 0,8 a 24	H	Rata	hasta 4M/4H
3 semanas	Oral	0,125, 0,25, 0,5, 1	B	Rata	de 10 a 16 M/H
13 semanas*	Oral	M: 0,25, 0,5, 1,0	B	Rata	de 12 a 16 M/H
		F: 0,125, 0,25, 0,5			
10 días	Oral	2,5, 5, 10	B	Perro	1 M/H
3 semanas	Oral	M: 0,5, 0,75, 1,5	B	Perro	de 3 a 5 M/H
		F: 0,3, 0,4, 0,6			
13 semanas*	Oral	0,15, 0,3, 0,6/0,45	B	Perro	de 4 a 6M/H
<b>Genotoxicidad</b>					
Ames	<i>In vitro</i>	de 1,5 a 2500 µg/placa	B	NA	NA
Linfoma de ratón	<i>In vitro</i>	de 5 a 150 µg/mL	B	NA	NA
Micronúcleo	Oral	7,3, 14,4	B	Rata	7M

B = Compuesto (solvato con sulfoxido de dimetilo); H = Compuesto (solvato con ácido acético); M = Macho; H = Hembra; NA = No aplicable.

f. El estudio toxicológico de la dosis repetida de 13 semanas estuvo seguido por un período de recuperación de 4 semanas.

**[0134]** En vista de los resultados observados en modelos animales, se llevaron a cabo estudios de rango de dosis para ensayos clínicos en humanos de dosis única y dosis múltiple.

Farmacocinética, metabolismo del producto y farmacodinámica en humanos

**[0135]** Se obtuvieron datos preliminares de PK en sujetos con tumores sólidos tras la administración oral de dosis únicas y repetidas del Compuesto comprimidos. La parte de escalado de dosis del estudio realizado por primera vez en humanos (FTIH) consistió en la administración del compuesto en uno de los 3 regímenes de dosificación principales:

Dosis QD con la dosis designada durante 21 días, seguidos de 7 días sin fármaco;

Administración de una dosis de ataque (DL) tanto el Día 1 como el Día 2, o sólo el Día 1, seguida de una dosificación QD continua con la dosis designada; o bien

## Administración de dosis QD continuas sin dosis de ataque.

## Farmacocinética de dosis única

[0136] La farmacocinética de dosis única (Día 1) del Compuesto se evaluó tras la administración oral de comprimidos del Compuesto en ayunas en el estudio FTIH en curso y los resultados preliminares se representan en la Tabla 4. Las concentraciones plasmáticas del compuesto no fueron medibles en todos los sujetos durante el periodo de 24 horas, especialmente en los sujetos a los que se administraron dosis bajas que oscilaban entre 0,125 y 0,50 mg. En general, los valores de  $AUC_{(0-24)}$  y  $C_{max}$  fueron proporcionales a la dosis hasta 6 mg, inferiores a la dosis proporcional tras 8 mg y superiores a la dosis proporcional tras la dosis de 10 mg. En la mayoría de los sujetos se tomaron muestras hasta 24 horas después de la dosis única, por lo que no fue posible calcular la semivida ni el  $AUC_{(0-inf)}$ . La mediana de  $T_{max}$  osciló entre 1,0 y 3,0 horas. La variabilidad media (CV%) en la exposición osciló entre el 13 y el 68% para la  $C_{max}$  y entre el 12 y el 56% para el  $AUC_{(0-24)}$  en todos los regímenes de dosificación.

Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos preliminares tras la administración de una dosis única del compuesto (Día 1)

Dosis (mg)	N	ABC (0-24) (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	C24 (ng/mL)
0,125	2 <sup>a</sup>	ND	0,62, 0	0,50, ND	0, 0
0,25	1 <sup>b</sup>	ND	0,34	1,03	0
0,5	2	2,13, 9,69	0,85, 1,21	1,5, 1,5	0, 0,31
1,0	2	13,5, 12,2	1,71, 1,96	1,5, 1,5	0,38, 0,27
2,0	3	58,2 (33%) (44,2-77,4)	6,83 (26%) (5,40-8,81)	1,5 (1,5-2,0)	1,49 (27%) (1,15-1,93)
2,5	9	71,1 (25%) (47,3-95,9)	9,68 (32%) (6,70-16,2)	1,5 (1,0-2,0)	1,81 (34%) (1,25-3,10)
3,0	12	81,4 (54%) (27,6-188)	11,5 (52%) (2,82-22,9)	1,25 (0,5-3,0)	3,35 (101%) (0,75-13,4)
4,0	3	223 (24%) (167-275)	27,1 (35%) (16,3-34,2)	1,0 (1,0-1,0)	8,77 (60%) (5,53-14,9)
6,0 <sup>a</sup>	10	197 (46%) (96,7-320)	23,2 (50%) (6,91-37,2)	1,5 (1,05-8,08)	6,58 (41%) (3,4-11,1)
8,0 <sup>a</sup>	7	181 (56%) (62,9-308)	14,9 (68%) (4,28-32,0)	3,0 (1,0-24,0)	5,81 (50%) (2,98-12,1)
10,0 <sup>a</sup>	4	884 (12%) (773-979)	78,7 (13%) (55,1-87,8)	1,5 (1,0-2,0)	25,5 (15%) (21,0-29,0)

Abreviaturas: BQL = Siglas en inglés de por debajo del límite de cuantificación del ensayo; ND = No disponible

Nota: Se enumeran los parámetros farmacocinéticos para los individuos si el número de pacientes  $\leq 2$ ; se enumeran como media (CV%) e intervalo si el número de pacientes  $> 2$ ;  $T_{max}$  se presenta como la mediana (intervalo); no se muestra  $T_{1/2}$  ya que no se pudo identificar una fase terminal

g. Los sujetos en las cohortes de dosis baja tuvieron muestras limitadas ( $\leq 3$  muestras cuantificables) y no se presenta el ABC; un sujeto tuvo BQL en todas las muestras.

h. Se administra como dosis de carga en el Día 1

## Farmacocinética de dosis múltiples

[0137] Se evaluó la farmacocinética de dosis repetidas (Día 15) del Compuesto tras la administración oral de comprimidos del Compuesto en condiciones de ayuno en el estudio FTIH y los resultados preliminares se representan en la Tabla 5. El compuesto se acumuló con dosis diarias repetidas, con un coeficiente medio de acumulación a la dosis recomendada de 2 mg QD de 6,6. Los valores medios de  $AUC_{(0-tau)}$  y  $C_{max}$  en el día 15 aumentaron en general de forma proporcional a la dosis (es decir, un aumento de 2 veces en la dosis dio lugar a un aumento de 2 veces en la exposición). Debido a la larga fase de eliminación, se calculó una semivida efectiva ( $T_{1/2, eff}$ ) de aproximadamente 5 días basándose en la relación de acumulación. La variabilidad entre sujetos (CV%) en la exposición osciló entre el 27 y el 50% para la  $C_{max}$  y entre el 20 y

el 41% para el AUC (0-24) en todos los regímenes de dosificación.

Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos preliminares tras la administración de dosis repetidas del compuesto (día 15)

Dosis (mg)	N	ABC (0-24) (ng.h/mL)	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>24</sub> (ng/mL)	AR	T <sub>1/2, ef</sub> (días)
0.125	2	17.8, 14.6	1.21, 1.66	1.0, 1.5	0.66, 0.58	NA	NA
0.25	1	31.1	2.08	1.6	1.16	NA	NA
0.50	2	60.1, 98.9	3.91, 5.36	2.1, 1.0	2.21, 4.29	28.3, 10.2	19.2, 6.7
1	2	243, 95.2	15.8, 7.96	0.75, 1.5	8.44, 19.1	18.1, 7.8	12.2, 5.1
2 <sup>a</sup>	12	376 (20%) (255-500)	23.0 (27%) (14.1-32.9)	1.75 (1.0-3.0)	12.3 (19%) (8.26-16.9)	6.57 (36%) (4.0-11.5)	4.20 (39%) (2.43, 7.61)
2.5 <sup>a</sup>	16	448 (41%) (215-866)	26.7 (50%) (12.4-63.2)	2.0 (1.0-24)	17.0 (63%) (6.86-40.5)	8.14 (42%) (3.23-14.1)	5.29 (45%) (1.87-9.40)
3 <sup>a</sup>	14	675 (36%) (258-968)	35.8 (39%) (15.6-60.9)	2.10 (0.5-10.0)	19.6 (42%) (7.77-35.5)	7.17 (64%) (1.50-17.8)	4.60 (72%) (0.63-12.0)
4	2 <sup>b</sup>	649, 946	43.8, 62.8	1.5, 1.0	42.8, 8.01	2.42, 3.45	1.30, 2.02

Abreviaturas: AR = siglas en inglés de proporción de acumulación; NA = No aplicable; T<sub>1/2, ef</sub> = Semivida efectiva

Nota: Se enumeran los parámetros farmacocinéticos para los individuos si el número de pacientes ≤2; se enumeran como media (CV%) y (min-máx) si el número de pacientes >2; T<sub>máx</sub> se presenta como la mediana (intervalo).

i. Contiene sujetos tanto en los regímenes de dosificación de carga como continua.

j. Se omitió el sujeto 1210 del análisis debido a que se retiró el fármaco.

**[0138]** Se tomaron muestras de sangre adicionales antes de la dosis el Día 15 del Ciclo 1 y el Día 1 de ciclos adicionales en la Parte 2 y la Parte 3 para evaluar los niveles estables del Compuesto. Las concentraciones mínimas medias tras la repetición de la dosis hasta 10 ciclos oscilaron entre 10,0 y 18,9 ng/mL tras 2,0 mg diarios y entre 7,8 y 17,3 ng/mL tras 2,5 mg. La media (CV%) de las concentraciones mínimas el día 15 tras la repetición de la dosis de 2,5 mg de compuesto fue de 16,8 ng/mL (54%) y osciló entre 0,68 y 49,0 ng/mL.

**[0139]** Tras revisar todos los datos disponibles, se seleccionó una dosis de 2 mg administrada una vez al día basándose en la tolerabilidad, la relación exposición-respuesta con marcadores farmacodinámicos en biopsias tumorales y la actividad clínica. También se seleccionó una dosis de 0,5 mg para dar cabida a una dosificación de menor concentración, por ejemplo cuando se utiliza en combinación con otro compuesto antineoplásico o cuando se requiere una reducción de la dosis debido a la toxicidad.

#### **Fotoestabilidad del Medicamento**

**[0140]** Durante el desarrollo de la formulación del Compuesto A, se descubrió que el nivel de dos productos de degradación observados en RRT=0,81 y RRT=0,87 (por análisis HPLC) excedía el límite ICH para impurezas no calificadas de 0,5 % cuando se exponía directamente a las condiciones de luz ICH Q1B.

Efecto del revestimiento en la exposición a la luz

**[0141]** Los comprimidos no recubiertos de 0,5, 1 y 2 mg se expusieron a las condiciones de fotoestabilidad de la ICH y se sometieron a ensayo para obtener información de referencia sobre impurezas para su comparación. Los datos de la Tabla 6 muestran que las impurezas en RRT=0,81 y RRT=0,87 son superiores al 0,5% para los núcleos de comprimidos antes del recubrimiento.

**[0142]** La composición de los revestimientos estudiados figura en la Tabla 7. Entre las cinco formulaciones de recubrimiento investigadas, Opadry® blanco proporcionó la menor protección para la concentración de 1 mg, ya que los niveles de impurezas observados parecen ser similares a los de los comprimidos sin recubrir. Se probaron dos fórmulas diferentes de Opadry® rosa y Opadry® amarillo y todas proporcionaron una protección adecuada contra la luz.

**[0143]** Los datos de 1 mg mostraron que ambas formulaciones de Opadry® rosa y amarillo proporcionaban una protección adecuada frente a la luz. Esta protección no cambia cuando el nivel de colorante disminuye del 4 al 2% p/p. Con la protección de Opadry® rosa o amarillo, todos los comprimidos recubiertos demostraron una buena fotoestabilidad incluso

bajo exposición directa a la luz (comprimidos en placa de Petri).

Tabla 6 Exposición a la luz de los comprimidos con núcleo (sin recubrimiento) en placa de Petri

Concentración (mg)	Impurezas (% de área)		
	RRT = 0,81	RRT = 0,87	RRT = 0,89
0,5	0,73	0,90	0,07
1	0,50	0,61	<0,05
2	0,80	0,58	0,07

Tabla 7 Composición de los revestimientos

Componentes	Formulación Opadry (% p/p)				
	Bianco (OY-S-28876)	Rosa 1 (YS-1-14762-A)	Rosa 2 (03B140009)	Amarillo 1 (YS-1-12525-A)	Amarillo 2 (03B120006)
Hipromelosa 3 cP	--	29,50	--	32,58	--
Hipromelosa 6 cP	63,00	29,50	63,00	32,58	63,00
Dióxido de titanio	30,00	31,04	29,00	21,79	28,00
Macrogol/PEG400	7,00	8,00	7,00	8,00	7,00
Polisorbato 80	--	1,00	--	1,00	--
Óxido de hierro rojo	--	0,96	1,00	--	--
Óxido de hierro amarillo	--	--	--	4,05	2,00

Tabla 8 Exposición a la luz de la pastilla recubierta en placa de Petri

Concentración (mg)	Recubrimiento	Impurezas (% de área)		
		RRT = 0,81	RRT = 0,87	RRT = 0,89
0,5	Bianco	2,0	0,40	ND
	Amarillo-2	0,94	0,08	ND
	Rosa-1	0,16	0,19	ND
	Rosa-2	0,14	0,16	<0,05
1	Bianco	0,58	0,44	<0,05
	Amarillo-1	0,10	0,13	ND



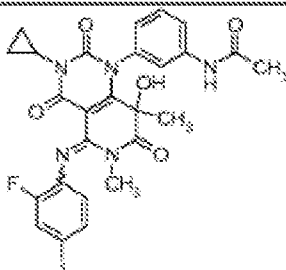
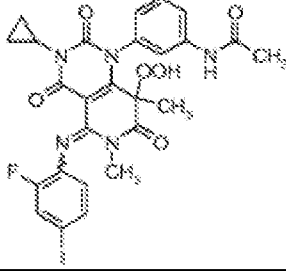
5	2	Amarillo-2	0,10	0,13	ND
		Rosa-2	0,07	0,06	ND
		Rosa-1	0,09	<0,05	ND

ND = No detectado.

#### Caracterización de impurezas

**[0144]** Aunque se observaron tres impurezas durante los estudios de fotoestabilidad, las impurezas RRT=0,81 y RRT=0,87 están presentes a niveles significativos, mientras que el nivel de la impureza RRT=0,89 está por debajo del umbral de identificación ICH. Se determinaron las estructuras de RRT=0,81 y RRT=0,87, que figuran en la Tabla 9. Por la presente se denominan Impureza I e Impureza II, respectivamente.

Tabla 9 Estructuras de las impurezas

Nombre de código		Fórmula estructural
Impureza I (RRT 0,81)		
Impureza II (RRT 0,87)		
RRT 0,89		No se determina la estructura

**[0145]** A la vista de los resultados representados en las Tablas 6, 7 y 8, el color en el recubrimiento de la tableta parece desempeñar un papel importante en la protección del Compuesto A frente a la degradación por la luz. Los revestimientos de color pueden impedir la formación de impurezas inducidas por la luz, ya sea bloqueando físicamente la longitud de onda perjudicial o proporcionando protección química (eliminando radicales oxidantes).

**[0146]** Como los colores Opadry® rosa y amarillo contenían óxido de hierro y el Opadry® blanco no; se prevé que los recubrimientos de película con un color que contenga óxido de hierro eviten las impurezas inducidas por la luz en los comprimidos que contienen el Compuesto A.

**[0147]** Como alternativa a los recubrimientos peliculares que contienen un colorante (no blanco), los comprimidos no recubiertos, los comprimidos recubiertos de cera, los comprimidos recubiertos de blanco y similares, pueden colocarse en un blíster protector resistente a la luz o en un frasco resistente a la luz para mantener el fármaco alejado de la luz.

#### Tamaño de las partículas

**[0148]** El beneficio de la micronización de la sustancia farmacológica y el uso de desintegrantes específicos para mejorar la exposición se confirmó con un estudio DMPK preclínico. La variabilidad de los datos de exposición preclínica utilizando sustancia farmacológica no micronizada suspendida en metilcelulosa al 0,5% ("no micronizada" en la Tabla 10 a continuación) se consideró inaceptable (tanto dentro de los estudios como entre ellos). Para comprobar si la variabilidad en la exposición se debía a la variabilidad en la uniformidad de la dosis, así como a la superficie de los sólidos en suspensión, se realizó un experimento para determinar la estabilidad física de suspensiones hechas con sustancia farmacológica sin micronizar y micronizada; y con y sin desintegrantes especificados. Los resultados de este experimento sugirieron que para garantizar una reproducibilidad adecuada de la dosis de suspensión es necesario utilizar sustancia

farmacológica micronizada. De forma adecuada, el fármaco micronizado se utiliza con un desintegrante o desintegrantes específicos. La suspensión elaborada a partir de la sustancia farmacológica sin micronizar y sin un desintegrante especificado, mostró una rápida sedimentación y un aumento del tamaño de las partículas.

**[0149]** Se preparó una formulación en suspensión a partir de la sustancia farmacológica micronizada suspendida en un vehículo compuesto por un 5 % de manitol, un 1,5 % de hipromelosa y un 0,2 % de lauril sulfato de sodio ("micronizada" en la Tabla 10 a continuación). Se prepararon dos concentraciones: 26,9 mcg/mL y 134,4 mcg/mL y dosificados el mismo día. El tercer día se volvió a dosificar la suspensión de 134,4 mcg/mL junto con una suspensión recién preparada de concentración similar. La Tabla 10 resume los datos de exposición (AUC) y la Figura 1 representa los resultados de los estudios preclínicos.

Tabla 10 Exposición en estudios preclínicos con ratas

Formulación	Área bajo la curva (ng x h/mL) - Media (D.E.) o [Intervalo]					Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	
	1	3	5	10	20	30	
no micronizada <sup>1</sup>				102 (140)	[69- 140]		
no micronizada <sup>1</sup>				311 (333)	[296- 333]	1081 (1352)	[576- 628]
micronizada C <sup>2</sup>	Día 1	140 (14)		1712 (158)			
	Día 3			1646 (403)			
	Día 3 NL			1888 (340)			

NL = Nuevo lote de la suspensión

1. Sustancia farmacológica no micronizada suspendida en metilcelulosa al 0,5%

2. Sustancia farmacológica micronizada suspendida en un 1,5% de hipromelosa, 0,2% de laurilsulfato de sodio, 5% de manitol

Figura 1 - Datos de exposición del compuesto A en estudios preclínicos.

**[0150]** Los datos de la Tabla 10 y la Figura 1 indican que tanto la exposición media como la reproducibilidad mejoraron significativamente al utilizar la suspensión micronizada, hecha de sustancia farmacológica micronizada. De forma adecuada, el fármaco micronizado se encuentra en una formulación con un desintegrante o desintegrantes específicos, seleccionados de forma adecuada entre uno o más de los siguientes: lauril sulfato sódico, dióxido de silicio coloidal y croscamelosa sódica.

**[0151]** Por el término micronizado, como se usa aquí, se entiende el uso estándar en el arte de que las partículas del fármaco son procesadas, por ejemplo por molienda, machacado y/o triturado, para reducir significativamente el tamaño de las partículas sobre las producidas naturalmente durante la síntesis química. Para su uso en el presente documento, al menos el 50% de las partículas son de 30 micras o menos, al menos el 50% de las partículas son de 10 micras o menos, al menos el 50% de las partículas son de 5 micras o menos.

**[0152]** Una distribución de tamaño de partícula adecuada para las partículas de fármaco de la invención es la siguiente.

X10: NLT 0,46µm  
X50: 1,0 µm  
X90: NMT 10,6 µm

**[0153]** En una realización de la presente invención, se descubrió que la granulación húmeda o una técnica de tableteo que utiliza una concentración de agua significativa es inadecuada para preparar comprimidos del Compuesto A, particularmente a escala comercial, porque al entrar en contacto con el agua durante el proceso de formulación, el Compuesto A puede revertir al Compuesto B, que es significativamente menos soluble. Se realizaron experimentos para determinar el nivel aceptable del compuesto B desolvatado en una forma farmacéutica y las técnicas de formulación adecuadas.

#### Desolvation

Contenido de DMSO por HPLC

[0154] Se utilizó un método de HPLC de elución gradiente para determinar el contenido de DMSO en las tabletas que contenían el compuesto A. Las condiciones cromatográficas típicas se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11 - Contenido típico de DMSO en HPLC Instrumento/Condiciones cromatográficas

Detalles de la columna analítica (tipo, tamaño de partícula y dimensiones)		Atlantis T3, 250 x 4,6 mm, 5 µm (o alternativa validada)	
Temperatura de la columna		40 °C	
Fase móvil A		100% de agua	
Fase móvil B		100% de acetonitrilo	
Tasa de flujo		1,0 mL/min	
Longitud de onda del detector		UV a 195 nm	
Ensayo de contenido e impurezas			
Perfil de gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0,0	100	0
	5,0	100	0
	7,0	20	80
	10,0	20	80
	10,1	100	0
	30,0	100	0
Volumen de inyección		5 µL	
Tiempo de recogida de datos/tiempo de notificación		10 min	
Tiempo de ejecución		30 minutos	

[0155] Los datos de estabilidad para comprimidos de 1 mg que contienen el Compuesto A, fabricados generalmente según el Ejemplo 2, expuestos a cuatro condiciones de almacenamiento diferentes (recuento de 30 en frascos de HDPE con desecante) se presentan en la Tabla 12 y la Figura 2.

Tabla 12

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Muestra			
		Contenido  (% de las especificaciones de la ficha técnica)	Contenido de DMSO (% del Compuesto A)	% de Desolvatación  (Calculado)*	Disolución  (% liberado)  Media (min - máx)
Especificación		90,0 - 110,0%	9,0 - 13,5	NMT 20%	Conforme a USP  Q = 75% a 30 min.
Inicio	0	99,1	11,3	0	95 (92 - 98)
25 °C/ 60% de HR	3	98,8	11,0	2,65	97 (93 - 101)
	6	100,6	10,8	4,42	92 (90 - 95)
30 °C/ 75% de HR	3	98,5	10,9	3,54	91 (85 - 98)
	6	99,9	10,6	6,19	95 (91 - 100)
	1	98,7	10,8	4,42	94 (91 - 98)

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Muestra			
		Contenido	Contenido de DMSO (% del Compuesto A)	% de Desolvatación	Disolución
		(% de las especificaciones de la ficha técnica)		(Calculado)*	(% liberado)
Especificación		90,0 - 110,0%	9,0 - 13,5	NMT 20%	Media (mín - máx) Conforme a USP Q = 75% a 30 min.
40 °C/ 75% de HR	3	99,3	10,2	9,73	94 (89 - 99)
	6	100,6	9,2	18,58	93 (90 - 96)
50 °C (ambiente)	1	99,3	10,3	8,85	94 (90 - 97)
	3	99,8	9,5	15,93	96 (93 - 100)

Figura 2 - Datos de estabilidad de comprimidos de 1 mg que contienen el compuesto A

**[0156]** Los resultados extrapolados muestran que el límite inferior del contenido de DMSO corresponde a aproximadamente un 20% de desolvatación. El contenido inicial de DMSO correspondía aproximadamente al 0%. Convenientemente, el contenido inicial de DMSO será inferior a aproximadamente el 2% de desolvatación, convenientemente inferior a aproximadamente el 4% de desolvatación, convenientemente inferior a aproximadamente el 8% de desolvatación. Convenientemente, el contenido de DMSO no será inferior a un equivalente de aproximadamente el 5% de desolvatación durante la vida útil del comprimido, convenientemente alrededor del 10% de desolvatación, convenientemente alrededor del 15% de desolvatación, convenientemente alrededor del 20% de desolvatación. En consecuencia, la compresión directa en seco y la granulación en seco resultaron ser técnicas de formulación adecuadas.

**[0157]** Las formas farmacéuticas orales sólidas, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, de la presente invención tendrán un tamaño típico de hasta 1 gramo, convenientemente de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 175 mg. Estas formas farmacéuticas sólidas contendrán el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5mg, 1mg y 2mg, en peso, del Compuesto B. Las formulaciones en comprimidos de la invención pueden tener una variedad de formas, incluyendo: redonda, redonda modificada, romboidal, cápsula modificada, oval modificada, oval y hexagonal, y opcionalmente pueden tener una inclinación.

#### Comprimidos

**[0158]** La elección de tipos y cantidades particulares de excipientes, y la técnica de tableteo empleada depende de las propiedades adicionales del Compuesto A y los excipientes, por ejemplo, compresibilidad, fluidez, tamaño de partícula, compatibilidad y densidad. Los comprimidos pueden prepararse según métodos conocidos en la técnica, incluida la compresión directa en seco y la granulación en seco, y el tipo de excipientes utilizados variará en función del proceso exacto empleado. Se ha descubierto que la compresión directa en seco es particularmente adecuada para proporcionar comprimidos de alta resistencia y baja rotura que comprenden concentraciones relativamente bajas del Compuesto A (por ejemplo, menos de aproximadamente el 1,5 %, convenientemente menos del 1 %), a una escala adecuada para la producción comercial. Los comprimidos de compresión directa en seco adecuados de la invención comprenden una mezcla seca que comprende el Compuesto A y uno o más de los rellenos, aglutinantes y desintegrantes, mezclados con relleno, aglutinante, desintegrante y/o lubricante adicionales para formar una mezcla de compresión que se comprime para formar comprimidos.

**[0159]** Se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas en forma de comprimido, convenientemente preparadas a escala comercial, que comprenden el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, del Compuesto B, en el que el comprimido se fabrica mediante un proceso de compresión directa en seco utilizando un diluyente o diluyentes sustancialmente libres de agua. También se incluyen en la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen una capa de película, en la que la capa de película contiene un pigmento coloreado.

**[0160]** También se incluyen en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg, y 2 mg, en peso, del Compuesto B, en el que el comprimido se fabrica mediante un proceso de compresión directa en seco, convenientemente a escala comercial, utilizando un diluyente o diluyentes sustancialmente libres de agua y las partículas del Compuesto A están micronizadas.

**[0161]** La micronización del compuesto A mejora la exposición biológica al aumentar la superficie específica de la

partícula, además de proporcionar una uniformidad adecuada del contenido de la forma farmacéutica sólida de baja concentración.

**[0162]** Además, el uso de un tensioactivo como el aquí descrito mejora aún más la exposición biológica al aumentar la humectabilidad del compuesto A micronizado.

**[0163]** En una realización de la presente invención, los comprimidos de la presente invención comprenden:

- (i) de aproximadamente 0,3 % a 1,5 % de compuesto A;
- (ii) de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% de diluyente;
- (iii) hasta aproximadamente un 8% de aglutinante, convenientemente hasta aproximadamente un 5%;
- (iv) hasta aproximadamente un 2% de lubricante, convenientemente hasta aproximadamente un 0,75%;
- (v) de 2% a aproximadamente 8% de desintegrante, convenientemente 3%;

**[0164]** En las realizaciones anteriores, el diluyente es una combinación adecuada de manitol y celulosa microcristalina, el aglutinante es adecuadamente HPMC, el lubricante es adecuadamente estearato de magnesio, y el desintegrante es adecuadamente una combinación de lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y croscamelosa sódica.

**[0165]** En una realización de la invención actual, los comprimidos se recubren con una capa de película formada a partir de una composición de capa de película acuosa. Las composiciones acuosas de recubrimiento pelicular adecuadas para su uso en la presente invención comprenden un polímero formador de película, agua como vehículo y, opcionalmente, uno o más adyuvantes conocidos en el arte del recubrimiento pelicular. Es conveniente que la capa de película contenga un pigmento coloreado.

**[0166]** Es conveniente que el pigmento coloreado contenga óxido de hierro.

**[0167]** El polímero formador de película se selecciona para formar recubrimientos con propiedades mecánicas (p. ej., resistencia mecánica, flexibilidad) adecuadas para cumplir los requisitos de rendimiento, como los requeridos por el entorno de uso previsto (p. ej., perfil de disolución en fluidos gastrointestinales), y/o el uso (p. ej., viscosidad de la solución). Ejemplos de polímeros formadores de película adecuados incluyen polímeros celulósicos (por ejemplo, éteres de celulosa como HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, sulfato de etilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa y similares); polivinilpirolidona; zeína; y polímeros acrílicos (por ejemplo, copolímeros de éster de ácido metacrílico/ácido metacrílico como copolímeros de ácido metacrílico/metilmetacrilato y similares). En la presente invención se prefieren los polímeros celulósicos, especialmente los éteres celulósicos y más especialmente HPMC y HPC. Los polímeros suelen suministrarse en soluciones acuosas o basadas en disolventes orgánicos o en dispersiones acuosas. Sin embargo, los polímeros pueden suministrarse en forma seca, solos o en una mezcla en polvo con otros componentes (por ejemplo, un plastificante y/o colorante), que el usuario convierte en una solución o dispersión mezclándola con el vehículo acuoso.

**[0168]** La composición acuosa de recubrimiento pelicular comprende además agua como vehículo para los otros componentes, para facilitar su entrega a la superficie del comprimido. El vehículo puede comprender opcionalmente uno o más disolventes solubles en agua, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, isopropanol, propanol) y cetonas (por ejemplo, acetona). El artesano experto puede seleccionar los componentes apropiados del vehículo para proporcionar una buena interacción entre el polímero formador de película y el vehículo para asegurar buenas propiedades de la película. En general, la interacción polímero-vehículo se diseña para obtener la máxima extensión de la cadena polimérica con el fin de producir películas que tengan la mayor resistencia cohesiva y, por tanto, propiedades mecánicas. Los componentes también se seleccionan para proporcionar una buena deposición del polímero filmógeno sobre la superficie del comprimido, de forma que se consiga una película coherente y adherente.

**[0169]** La composición de recubrimiento pelicular acuoso puede comprender opcionalmente uno o más adyuvantes conocidos en la técnica, como plastificantes, colorantes, separadores, polímeros secundarios formadores de película, auxiliares de flujo, tensioactivos (por ejemplo, para ayudar a la extensión), maltodextrina y polidextrosa.

**[0170]** Los plastificantes proporcionan flexibilidad a la película, lo que puede reducir el agrietamiento de la película y mejorar la adhesión al comprimido. Los plastificantes adecuados tendrán generalmente un alto grado de compatibilidad con el polímero formador de película y suficiente permanencia para que las propiedades de recubrimiento sean generalmente estables. Ejemplos de plastificantes adecuados incluyen glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, peso molecular de 200 a 20.000, incluyendo PEG 400, 4000, 6000, 8000 y 20.000 de Union Carbide), triacetato de glicerina (también conocido como triacetina), monoglicérido acetilado, ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de trietilo acetilado, citrato de tributilo, citrato de tributilo acetilado), ésteres de ftalato (por ejemplo, ftalato de dietilo), aceite mineral y jarabe de glucosa hidrogenado. En una realización de la presente invención, el plastificante se elige entre polietilenglicoles, triacetina, propilenglicol, glicerina y mezclas de los mismos.

**[0171]** El compuesto A resultó ser sensible a la degradación fotoinducida. Para mejorar la estabilidad es ventajoso un recubrimiento de película, preferiblemente de color.

**[0172]** La composición de recubrimiento de película acuosa comprenderá típicamente de aproximadamente 5% a

aproximadamente 25%, convenientemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, de sólidos de recubrimiento en el vehículo. En realizaciones adecuadas, los sólidos comprenden típicamente de aproximadamente 25% a aproximadamente 70%, convenientemente de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% de polímero formador de película, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, convenientemente de aproximadamente 6% a aproximadamente 8%, plastificante, y de aproximadamente 20% a aproximadamente 35% de pigmento y colorante, en peso. En realizaciones adecuadas, el colorante comprende de aproximadamente 0,5 a 3% en peso.

**[0173]** Existen en el mercado varias composiciones acuosas adecuadas para el recubrimiento pelicular. La composición acuosa de recubrimiento pelicular puede suministrarse en forma de solución o dispersión. Alternativamente, la composición puede suministrarse en forma seca que puede combinarse con los componentes del vehículo según las instrucciones del proveedor antes de recubrir el comprimido. De forma adecuada, las composiciones acuosas de recubrimiento pelicular son las disponibles comercialmente en Colorcon, Inc. de West Point, PA, bajo el nombre comercial OPADRY y OPADRY II (los ejemplos no limitantes incluyen Opadry Pink YS-1-14762-A o 03B140009, Opadry Yellow YS-1-12525-A o 03B120006). Estas composiciones están disponibles como composiciones de recubrimiento de película seca que pueden diluirse en agua poco antes de su uso.

**[0174]** Los comprimidos también se recubren adecuadamente para proporcionar un recubrimiento uniforme sin moteado. Los comprimidos se recubren típicamente para proporcionar un aumento de peso en seco de los comprimidos de aproximadamente 2 a aproximadamente 5%, convenientemente de aproximadamente 2,5 a 4%.

**[0175]** Los núcleos de los comprimidos no recubiertos se recubren con la composición acuosa de recubrimiento pelicular mediante métodos bien conocidos en la técnica utilizando equipos disponibles comercialmente (por ejemplo, Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). En general, el proceso suele consistir en hacer rodar o voltear los comprimidos en un recipiente, o suspender los comprimidos en un colchón de aire (lecho fluidizado), y pulverizar de forma intermitente o continua (preferiblemente continua) una fina niebla de gotas atomizadas de la composición de recubrimiento sobre los comprimidos, las gotas se humedecen, se extienden y se unen en la superficie de los comprimidos para formar una película de recubrimiento adherente y coherente. Los comprimidos se calientan normalmente a una temperatura de entre 40 y 50°C, preferiblemente de entre 45 y 50°C, por ejemplo, con aire a una temperatura de hasta 85°C, preferiblemente de entre 65 y 80°C.

**[0176]** Las formas farmacéuticas orales sólidas inventadas pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar o prevenir un estado patológico, por ejemplo, como se describe en la solicitud internacional PCT/JP2005/011082 y en la publicación de patente estadounidense US 2006/0014768.

**[0177]** También se divulga un método de inhibición de la actividad MEK en humanos que comprende administrar a un sujeto que necesita dicha actividad una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

**[0178]** También se divulga el uso del Compuesto A en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención.

**[0179]** También se divulga el uso del Compuesto A en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención para su uso en el tratamiento del cáncer.

**[0180]** También se divulga el uso del Compuesto A en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica oral sólida de la presente invención para su uso en la inhibición de MEK.

**[0181]** También se divulga una forma de dosificación farmacéutica oral sólida para su uso como inhibidor de MEK que comprende el Compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

**[0182]** La invención también proporciona una forma de dosificación farmacéutica oral sólida, convenientemente comprimidos, convenientemente cápsulas, para su uso en el tratamiento del cáncer que comprende el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, del Compuesto B y un portador farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

**[0183]** También se divulga una forma de dosificación farmacéutica oral sólida para uso en la inhibición MEK que comprende el Compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

**[0184]** Todos los excipientes utilizados aquí son excipientes de grado farmacéutico estándar disponibles de numerosos fabricantes bien conocidos por aquellos en la materia.

## Ejemplos

### Ejemplos 1 a 3—Preparación en comprimidos

**[0185]** Se prepararon comprimidos de compresión directa en seco que comprendían el Compuesto A y los ingredientes

de la Tabla 13.

Tabla 13

Componente	Concentración (mg, como Compuesto B)		
	0,5	1	2
Compuesto A, micronizado <sup>1</sup>	0,5635	1,127	2,254
Laurilsulfato de sodio	0,017	0,034	0,068
Dióxido de Silicio Coloidal	0,010	0,020	0,040
Manitol	95,47	101,509	106,95
Celulosa microcristalina	36,25	38,75	41,25
Hipromelosa	7,25	7,75	8,25
Croscarmelosa de sodio	4,35	4,65	4,95
Estearato de Magnesio	1,09	1,16	1,24
Opadry rosa YS-1-14762-A	NP	NP	4,95
Opadry amarillo YS-1-12525-A	4,35	NP	NP
Opadry blanco OY-S-28876	NP	4,65	NP
Agua purificada <sup>2</sup>	-	-	-
Peso total del comprimido	149,35	159,65	169,95

**Nota:**

1. La cantidad del Compuesto A requerida para conseguir las especificaciones de la ficha técnica del Compuesto B (el compuesto libre o no solvatado) se calcula utilizando el factor de conversión molecular de 0,8873 para la proporción entre el Compuesto B (no solvatado) y el Compuesto A (el solvato con DMSO), y se basa en el valor de pureza del certificado de análisis. La cantidad de manitol se ajusta en consecuencia.

2. Se elimina el agua durante el procesamiento.

NP = no presente en la formulación.

#### Mezcla

[0186] La sustancia farmacológica micronizada, el lauril sulfato sódico, el dióxido de silicio, la croscarmelosa sódica, la celulosa microcristalina y la hipromelosa se tamizan, si es necesario, y se transfieren a un mezclador de recipientes adecuado y se mezclan. El estearato de magnesio se tamiza, si es necesario, se transfiere al mezclador de tolva y se mezcla durante un tiempo adicional.

#### Compresión

[0187] La mezcla lubricada se comprime en una comprimidora rotativa hasta alcanzar el peso objetivo para cada concentración (145 mg, 155 mg y 165 mg correspondientes a 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, respectivamente). Se toman muestras de los comprimidos para controlar durante el proceso la variación del peso individual, el aspecto, la dureza, el grosor, la friabilidad y el tiempo de desintegración.

#### Recubrimiento

[0188] Los núcleos de los comprimidos se rocían con una suspensión acuosa de Opadry® Pink YS-1-14762-A (para una concentración de 2 mg), Opadry® Yellow YS-1-12525-A (para una concentración de 0,5 mg) u Opadry® White OY-S-28876 (para una concentración de 1 mg). El recubrimiento continúa hasta que se alcanza un objetivo de aumento de peso de aproximadamente el 3%. A continuación, los comprimidos se secan y se envasan a granel en recipientes de polietileno de alta densidad con forros de plástico y bolsas desecantes, y se almacenan hasta su envasado.

## REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral sólida, seleccionada del grupo que consiste en comprimidos y cápsulas, que comprende un fármaco que es solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida en una cantidad seleccionada de: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, en peso, de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida.
2. La forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1, en la que dicha forma de dosificación se prepara mediante mezcla seca o granulación seca.
3. La forma farmacéutica oral sólida según la reivindicación 2, en la que dicha forma farmacéutica es un comprimido preparado por compresión directa o granulación en seco.
4. La forma farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la forma farmacéutica oral comprende de aproximadamente 25% a aproximadamente 89% en peso de uno o más diluyentes.
5. La forma farmacéutica oral sólida según la reivindicación 4, en la que dicho uno o más diluyentes están sustancialmente libres de agua.
6. La forma farmacéutica oral sólida según la reivindicación 5, en la que el diluyente está compuesto por uno o ambos de manitol y celulosa microcristalina.
7. La forma farmacéutica oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la forma farmacéutica comprende además 2 - 8 % en peso de aglutinante.
8. La forma farmacéutica sólida oral según la reivindicación 7, en la que el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) y etilcelulosa (EC), polivinilpirrolidona.
9. La forma farmacéutica oral sólida según la reivindicación 8, en la que el aglutinante es HPMC.
10. La forma farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes comprende además hasta un 2% en peso de lubricante.
11. La forma farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes comprende además del 2 al 5% en peso de desintegrante.
12. La forma farmacéutica oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero.
13. La forma farmacéutica oral sólida para uso según la reivindicación 12, en la que dicho mamífero es un ser humano.
14. La forma farmacéutica oral sólida para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, en la que el solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida se usa en combinación con N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



FIGURA 1

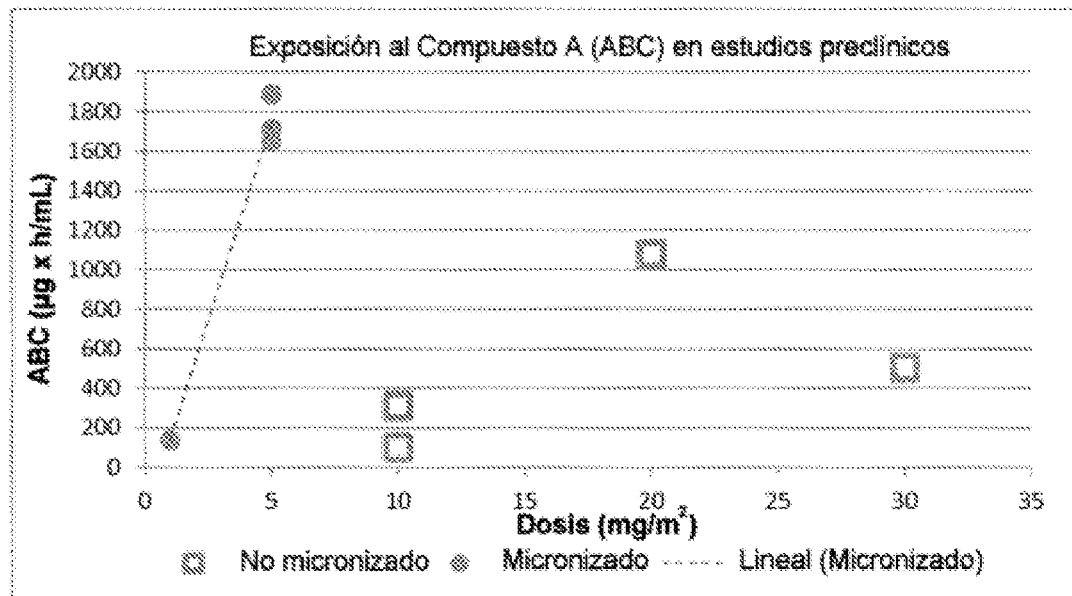


FIGURA 2

