



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 482**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07717053 .8**
96 Fecha de presentación : **26.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1987023**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **Formas hidrato de AMG706.**

30 Prioridad: **10.02.2006 US 772397 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2011

73 Titular/es: **AMGEN, Inc**
Patent Operations, M/S 28-2-C
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es: **Alva, Gonzalo y**
Neervannan, Seshadri

74 Agente: **Miltenyi Null, Peter**

ES 2 353 482 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).

FORMAS HIDRATO DE AMG706**DESCRIPCIÓN**

La presente invención se refiere a formas salinas fosfato hidrato de AMG 706, a composiciones farmacéuticas que comprenden
5 dichas formas en estado sólido y a procesos para prepararlas. La invención se refiere además a usos médicos para el tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis que comprende administrar tales formas en estado sólido o composiciones de las mismas a un sujeto y al uso de tales formas en estado sólido en
10 la fabricación de medicamentos.

AMG706, también conocido como motesanib o N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables incluyendo la sal difosfato, tiene un efecto terapéutico y
15 profiláctico anti-angiogénico. AMG706 tiene utilidad en el tratamiento y prevención de trastornos mediados por angiogénesis, incluyendo el tratamiento del cáncer.

La figura 1 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma salina fosfato dihidrato de la sustancia farmacéutica AMG 706.
20

La figura 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma salina difosfato anhídrido de la sustancia farmacéutica AMG 706.

La figura 3 muestra el perfil del análisis termogravimétrico (TGA) de la forma salina fosfato dihidrato de la sustancia farmacéutica AMG 706.
25

Las patentes de EE. UU. No. 6.995.162 y 6.878.714 describen una familia de nicotinamidas, incluyendo AMG706, y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, como agentes anti-
30 angiogénicos. Una forma preferida de sal de AMG 706 es la sal difosfato. WO 02/066470 divulga derivados alquilamina sustituidos adecuados para tratar enfermedades mediadas por angiogénesis. Existe una necesidad para nuevas formas de AMG 706, en particular formas termodinámicamente estables adecuadas
35 para la preparación de composiciones farmacéuticas, incluyendo suspensiones acuosas.

Como se indica aquí más adelante, el tratamiento con AMG 706 está indicado en una amplia gama de afecciones mediadas por angiogénesis y otros trastornos. Por lo tanto, en el uso de la forma salina monofosfato hidrato termodinámicamente estable, en especial la forma dihidrato, se produciría un avance significativo en el tratamiento de afecciones y trastornos mediados por angiogénesis. La sal difosfato anhidra de AMG 706 actualmente se fabrica como una forma cristalina. Esta forma cristalina se usa en las formulaciones de comprimidos para ensayos clínicos. Se ha encontrado que la sal difosfato anhidra se puede desproporcionar y convertir en una sal monofosfato hidrato más estable en presencia de agua o mezclas acuosas de cosolventes.

Según esto, la presente invención proporciona una forma salina fosfato hidrato de AMG 706, en donde dicha forma salina fosfato hidrato de AMG 706 muestra un inicio de pico endotérmico a alrededor de 125°C mediante calorimetría diferencial de barrido.

Las formas de realización preferidas se exponen en las subreivindicaciones.

También se proporcionan procesos para preparar una forma salina fosfato hidrato de AMG 706 y para preparar la sustancia farmacéutica fosfato hidrato de AMG 706 de la invención. La sustancia farmacéutica fosfato hidrato de AMG 706 o un polvo de la misma, preparada según tales procesos se puede formular adicionalmente para proporcionar una forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente el hidrato es la forma salina fosfato dihidrato de AMG 706.

También se proporciona un uso médico para tratar una afección o trastorno médico en un sujeto donde está indicado el tratamiento con un inhibidor de angiogénesis, que comprende administrar, por ejemplo por vía oral, una composición de la invención en una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal método es particularmente útil donde la afección o trastorno médico es angiogénesis.

La invención proporciona nuevas formas salinas fosfato hidrato de AMG 706, preferiblemente la forma dihidrato. Además de la forma salina fosfato hidrato de AMG 706 por sí misma, la invención proporciona una sustancia farmacéutica AMG 706 que
5 comprende la forma salina fosfato hidrato de AMG 706. Al menos está presente una cantidad detectable de la forma salina fosfato hidrato de AMG 706. Preferiblemente, desde alrededor del 10% hasta alrededor del 100%, más preferiblemente desde alrededor del 25% hasta alrededor del 100%, aún más preferiblemente desde
10 alrededor del 60% hasta alrededor del 100% e incluso más preferiblemente desde alrededor del 80% hasta alrededor del 100% en peso de AMG 706 en una sustancia farmacéutica AMG 706 de la invención es la forma salina fosfato hidrato, preferiblemente la forma salina fosfato dihidrato. En una forma de realización
15 particular, sustancialmente todo el AMG 706 es la forma salina fosfato hidrato, es decir, la sustancia farmacéutica AMG 706 es la forma salina fosfato hidrato de AMG 706 sustancialmente pura.

En una forma de realización, la cantidad de forma salina fosfato hidrato de AMG 706 en una sustancia farmacéutica AMG 706
20 es suficiente para proporcionar un efecto anti-angiogénico, en donde todo, o una parte sustancial, el AMG 706 es sustancialmente la forma salina fosfato hidrato, preferiblemente la forma salina fosfato dihidrato.

La forma salina fosfato hidrato de AMG 706 o la sustancia
25 farmacéutica AMG 706 de la invención se pueden preparar mediante cualquier proceso adecuado, no limitado a los procesos descritos aquí. AMG706 se puede añadir a una solución acuosa, incluyendo soluciones alcohólicas, por ejemplo soluciones con etanol. Por ejemplo se pueden usar soluciones con menos de alrededor del 25%
30 de etanol. Preferiblemente el AMG706 se disuelve en la solución acuosa. La solución acuosa preferiblemente se calienta a una temperatura por encima de temperatura ambiente, tal como por encima de alrededor de 50°C, preferiblemente a ebullición. El material hidrato en forma sólida se puede recoger tras enfriar.
35 Preferiblemente el enfriamiento se produce durante tres horas.

La sustancia farmacéutica o polvo de fármaco AMG 706 preparado según el proceso anterior o cualquier otro proceso se puede administrar por vía oral, rectal o parenteral sin formulación adicional o en simple suspensión en agua u otro
5 líquido farmacéuticamente aceptable. De forma alternativa, la sustancia farmacéutica o polvo de fármaco AMG 706 puede rellenar directamente cápsulas para la administración oral. Sin embargo, preferiblemente la sustancia farmacéutica o polvo de fármaco AMG 706 se somete a procesamiento adicional, típicamente con uno o
10 más excipientes, para preparar una composición farmacéutica, por ejemplo una forma de dosificación oral, como se describe aquí más adelante.

La forma salina fosfato hidrato de AMG 706 o la sustancia farmacéutica AMG 706 como se proporciona aquí se puede formular
15 adicionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para producir una composición farmacéutica. El término "excipiente" aquí significa cualquier sustancia, no siendo un agente terapéutico, usada como soporte o vehículo para la distribución de un agente terapéutico a un sujeto o añadida a
20 una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manejo o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosis de la composición en un artículo discreto tal como una cápsula o comprimido adecuado para la administración oral. Los excipientes incluyen, a modo de
25 ilustración y no de limitación, diluyentes, disgregantes, agentes aglutinantes, adhesivos, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, inhibidores de cristalización, agentes modificantes de superficie, sustancias añadidas para enmascarar o contrarrestar un sabor u olor desagradable, aromatizantes,
30 colorantes, fragancias y sustancias añadidas para mejorar el aspecto de la composición.

Los excipientes empleados en las composiciones de la invención pueden ser sólidos, semisólidos, líquidos o combinaciones de los mismos. Las composiciones de la invención
35 que contienen excipientes se pueden preparar por cualquier técnica conocida de farmacia que comprenda mezclar un excipiente

con un fármaco o agente terapéutico. Una composición de la invención contiene una cantidad deseada de AMG 706 hidrato por unidad de dosis y, si se pretende para administración oral, puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, un 5 comprimido oblongo, una píldora, una cápsula dura o blanda, una pastilla, una oblea, un polvo dispensable, gránulos, una suspensión, un elixir, un líquido o cualquier otra forma razonablemente adaptada para tal administración. Si se pretende para administración parenteral, puede estar en forma de, por 10 ejemplo, una suspensión. Si se pretende para administración rectal, puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. Actualmente se prefieren las formas de dosificación orales que son unidades de dosis discretas que cada una contiene una cantidad predeterminada del fármaco, tales como comprimidos o 15 cápsulas.

Siguen ejemplos no limitantes de excipientes que se pueden usar para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención. Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables 20 como excipientes. Los diluyentes adecuados ilustrativamente incluyen, de forma individual o en combinación, lactosa, incluyendo lactosa anhídrida y lactosa monohidrato; almidones, incluyendo almidón directamente comprimible y almidones hidrolizados (por ejemplo, Celutab™ y Emdex™); manitol; 25 sorbitol; xilitol; dextrosa (por ejemplo, Cerelose™ 2000) y dextrosa monohidrato; fosfato dibásico de calcio dihidrato; diluyentes basados en sacarosa; azúcar glas, sulfato monobásico de calcio monohidrato; sulfato de calcio dihidrato; lactato de calcio granular trihidrato; dextratos; inositol; sólidos de 30 cereales hidrolizados; amilosa; celulosas incluyendo celulosa microcristalina, fuentes de grado alimentario de celulosa α y amorfa (por ejemplo, Rexcel™) y celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona y similares. Tales diluyentes, si están presentes, constituyen en total desde 35 alrededor del 5% hasta alrededor del 99%, preferiblemente desde alrededor del 10% hasta alrededor del 85% y más preferiblemente

desde alrededor del 20% hasta alrededor del 80% del peso total de la composición. El diluyente o diluyentes seleccionado(s) preferiblemente muestra(n) propiedades de flujo adecuadas y, cuando se desean comprimidos, compresibilidad. Los diluyentes preferidos son lactosa y celulosa microcristalina, de forma individual o en combinación. Ambos diluyentes son químicamente compatibles con AMG 706 hidrato. El uso de celulosa microcristalina extragranular (es decir, celulosa microcristalina añadida a una composición granulada húmeda después de un paso de secado) se puede usar para mejorar la dureza (para comprimidos) y/o tiempo de disgregación. La lactosa, en especial la lactosa monohidrato, es particularmente preferida. La lactosa típicamente proporciona composiciones que tienen velocidades de liberación de AMG 706, estabilidad, flujabilidad de precompresión y/o propiedades de secado adecuadas a un coste de diluyente relativamente bajo. Proporciona un sustrato de alta densidad que ayuda a la densificación durante la granulación (cuando se emplea granulación húmeda) y por tanto mejora las propiedades de flujo de la mezcla.

Las suspensiones se pueden preparar similar a lo descrito en Formulation technology: emulsions, suspensions, solid forms; Hans Mollet y Arnold Grubenmann; Pharmaceutical Emulsions and Suspensions; Fransiose Nielloud, CRC; 1ª ed. (2000), o Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Vol. 1 y Vol. 2, Ed.: Herbert Lieberman, Martin Rieger, Gilbert Banker, Marcel Dekker, NY.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más disgregantes farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de comprimidos. Los disgregantes adecuados incluyen, de forma individual o en combinación, almidones, incluyendo glicolato sódico de almidón (por ejemplo, Explotab™ de Pen West) y almidones de maíz pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1551, National™ 1550 y Colorcon™ 1500), arcillas (por ejemplo, Veegum™ HV), celulosas tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa, y carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™ de FMC), alginatos, crospovidona y gomas tales como gomas de agar, guar, algarroba, karaya, pectina y tragacanto. Los disgregantes se pueden añadir en cualquier paso adecuado durante la preparación de la composición, en particular antes de la granulación o durante un paso de lubricación antes de la compresión. Tales disgregantes, si están presentes, constituyen en total desde alrededor del 0,2% hasta alrededor del 30%, preferiblemente desde alrededor del 0,2% hasta alrededor del 10% y más preferiblemente desde alrededor del 0,2% hasta alrededor del 5%, del peso total de la composición. La croscarmelosa de sodio es un disgregante preferido para la disgregación de comprimidos o cápsulas y, si está presente, preferiblemente constituye desde alrededor del 0,2% hasta alrededor del 10%, más preferiblemente desde alrededor del 0,2% hasta alrededor del 7% y aún más preferiblemente desde alrededor del 0,2% hasta alrededor del 5% del peso total de la composición. La croscarmelosa de sodio confiere capacidades superiores de disgregación intragranular a las composiciones granulares de la presente invención.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más agentes aglutinantes o adhesivos farmacéuticamente aceptables como excipientes, en particular para formulaciones de comprimido. Tales agentes aglutinantes y adhesivos preferiblemente imparten suficiente cohesión al polvo que se forma en comprimidos para permitir las operaciones normales de procesamiento tales como dimensionamiento, lubricación, compresión y empaquetamiento, pero aún permiten que el comprimido se disgregue y la composición se absorba tras la ingestión. Los agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, de forma individual o en combinación, goma arábiga; tragacanto; sacarosa; gelatina; glucosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidones pregelatinizados (por ejemplo, National™ 1551 y National™ 1550); celulosas, tales como, pero no limitadas a, metilcelulosa y carmelosa de sodio (por ejemplo, Tylose™); ácido algínico y sales de ácido algínico; silicato de

magnesio y aluminio; PEG; goma guar; ácidos polisacáridos; bentonitas; povidona, por ejemplo, povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilatos; HPMC; hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel™) y etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel™). Tales
5 agentes aglutinantes y/o adhesivos, si están presentes, constituyen en total desde alrededor del 0,5% hasta alrededor del 25%, preferiblemente desde alrededor del 0,75% hasta alrededor del 15% y más preferiblemente desde alrededor del 1% hasta alrededor del 10% del peso total de la composición.

10 Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Tales agentes humectantes se seleccionan preferiblemente para mantener el AMG 706 hidrato en asociación estrecha con agua, una condición que se cree que mejora la
15 biodisponibilidad de la composición. Los ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos que se pueden usar como agentes humectantes en composiciones de la invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio,
20 sulfosuccinato sódico de dioctilo, éteres polioxietileno de alquilfenilo, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9, poloxámeros (copolímeros en bloque de polioxietileno y polioxipropileno), glicéridos y aceites polioxietileno de ácidos grasos, por ejemplo, mono y diglicéridos polioxietileno (8)
25 caprílico/cáprico (por ejemplo, Labrasol™ de Gattefosse), aceite de ricino polioxietileno (35) y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (40); éteres alquílicos de polioxietileno, por ejemplo éter cetoesterarílico de polioxietileno (20), ésteres de ácidos grasos y polioxietileno, por ejemplo estearato polioxietileno (40), ésteres sorbitanos de polioxietileno, por
30 ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo, Tween™ 80 de ICI), ésteres propilenglicólicos de ácidos grasos, por ejemplo, laurato de propilenglicol (por ejemplo, Lauroglycol™ de Gattefosse), lauril sulfato de sodio, ácidos grasos y sales de
35 los mismos, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina, ésteres glicerilos de ácidos grasos, por

ejemplo monoestearato de glicerilo, ésteres sorbitanos, por ejemplo monolaurato sorbitano, monooleato sorbitano, monopalmitato sorbitano y monoestearato sorbitano, tiloxapol y mezclas de los mismos. Tales agentes humectantes, si están
5 presentes, constituyen en total desde alrededor del 0,25% hasta alrededor del 15%, preferiblemente desde alrededor 0,4% hasta alrededor del 10% y más preferiblemente desde alrededor del 0,5% hasta alrededor del 5% del peso total de la composición. Se prefieren los agentes humectantes que son tensioactivos
10 aniónicos. El lauril sulfato de sodio es un agente humectante particularmente preferido. El lauril sulfato de sodio, si está presente, constituye desde alrededor del 0,25% hasta alrededor del 7%, más preferiblemente desde alrededor 0,4% hasta alrededor del 4% y aún preferiblemente desde alrededor del 0,5% hasta
15 alrededor del 2% del peso total de la composición.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más lubricantes (incluyendo anti-adherentes y/o deslizantes) farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los lubricantes adecuados incluyen, de forma individual o en
20 combinación, behapato de glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y sales del mismo, incluyendo estearatos de magnesio, calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (por ejemplo, Sterotex™); sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio;
25 cloruro de sodio; DL-leucina; PEG (por ejemplo, Carbowax™ 4000 y Carbowax™ 6000); oleato de sodio; lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio. Tales lubricantes, si están presentes, constituyen en total desde alrededor del 0,1% hasta alrededor del 10%, preferiblemente desde alrededor 0,2% hasta
30 alrededor del 8% y más preferiblemente desde alrededor del 0,25% hasta alrededor del 5% del peso total de la composición. El estearato de magnesio es un lubricante preferido usado, por ejemplo, para reducir la fricción entre el equipo y la mezcla granulada durante la compresión de las formulaciones de
35 comprimidos.

Los anti-adherentes adecuados incluyen talco, almidón de maíz, DL-leucina, lauril sulfato de sodio y estearatos metálicos. El talco es un anti-adherente o deslizantes preferido usado, por ejemplo, para reducir que la formulación se pegue a las superficies del equipo y también reduce la estática en la mezcla. El talco, si está presente, constituye desde alrededor del 0,1% hasta alrededor del 10%, más preferiblemente desde alrededor del 0,25% hasta alrededor del 5% y aún más preferiblemente desde alrededor del 0,5% hasta alrededor del 2% del peso total de la composición.

Los deslizantes se pueden usar para fomentar el flujo del polvo de una formulación sólida. Los deslizantes adecuados incluyen, dióxido de silicona coloidal, almidón, talco, fosfato tribásico de calcio, celulosa en polvo y trisilicato de magnesio. El dióxido de silicona coloidal es particularmente preferido. Otros excipientes tales como colorantes, saborizantes y edulcorantes se conocen en la técnica farmacéutica y se pueden usar en las composiciones de la presente invención. Los comprimidos pueden ser recubiertos, por ejemplo con recubrimiento entérico, o no recubiertos. Las composiciones pueden comprender además, por ejemplo, agentes amortiguadores. Opcionalmente, se pueden usar uno o más agentes efervescentes como disgregantes y/o para aumentar las propiedades organolépticas de las composiciones de la invención. Cuando están presentes en las composiciones de la invención para fomentar la disgregación de la forma de dosificación, uno o más agentes efervescentes están preferiblemente presentes en una cantidad total desde alrededor del 30% hasta alrededor del 75% y más preferiblemente desde alrededor del 45% hasta alrededor del 70%, por ejemplo alrededor del 60% en peso de la composición.

Un agente efervescente, presente en una forma de dosificación sólida en una cantidad menor que la eficaz para fomentar la disgregación de la forma de dosificación, proporciona dispersión mejorada del AMG 706 hidrato en un medio acuoso. Cuando está presente en una composición farmacéutica de la invención para fomentar la dispersión gastrointestinal pero

no para aumentar la disgregación, un agente efervescente está preferiblemente presente en una cantidad desde alrededor del 1% hasta alrededor del 20%, más preferiblemente desde alrededor del 2,5% hasta alrededor del 15% y aún más preferiblemente desde
5 alrededor del 5% hasta alrededor del 10% en peso de la composición. Un "agente efervescente" aquí es un agente que comprende uno o más compuestos que, actuando juntos o por separado, desprenden un gas en contacto con el agua. El gas desprendido en general es oxígeno o, más normalmente, dióxido de
10 carbono. Los agentes efervescentes preferidos comprenden un ácido y una base que reaccionan en presencia de agua para generar el gas dióxido de carbono. Preferiblemente, la base comprende un carbonato o bicarbonato de metal alcalino o metal alcalinotérreo y el ácido comprende un ácido carboxílico
15 alifático. Los ejemplos no limitantes de bases adecuadas como componentes de agentes efervescentes útiles en la invención incluyen sales carbonatos (por ejemplo, carbonato de calcio), sales bicarbonato (por ejemplo, bicarbonato de sodio), sales sesquicarbonato y mezclas de las mismas. Una base preferida es
20 carbonato de calcio. Los ejemplos no limitantes de ácidos adecuados como componentes de agentes efervescentes útiles en la invención incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido faimárico, ácido adípico, ácido succínico, anhídridos ácidos de tales ácidos, sales ácidas de tales ácidos y mezclas
25 de los mismos. El ácido cítrico es un ácido preferido. En una forma de realización preferida de la invención, donde el agente efervescente comprende un ácido y una base, la relación en peso del ácido a la base es desde alrededor de 1:100 hasta alrededor de 100:1, más preferiblemente desde alrededor de 1:50 hasta
30 alrededor de 50:1 y aún más preferiblemente desde alrededor de 1:10 hasta alrededor de 10:1. En una forma de realización más preferida de la invención, donde el agente efervescente comprende un ácido y una base, la relación del ácido a la base es aproximadamente estequiométrica.

35 Las formas de dosificación sólidas de la invención se pueden preparar mediante cualquier proceso adecuado, no limitado

a los procesos descritos aquí. Un proceso ilustrativo comprende (a) un paso de mezclar la forma salina fosfato hidrato de AMG 706, o sustancia farmacéutica AMG 706 dihidrato, de la invención con uno o más excipientes para formar una mezcla, y (b) un paso de comprimir o encapsular la mezcla para formar comprimidos o cápsulas respectivamente. En un proceso preferido, las formas de dosificación sólidas se preparan mediante un proceso que comprende (a) un paso de mezclar una forma salina fosfato hidrato de AMG 706, o sustancia farmacéutica AMG 706 dihidrato, de la invención con uno o más excipientes para formar una mezcla, (b) un paso de granular la mezcla para formar un granulado, y (c) un paso de comprimir o encapsular la mezcla para formar comprimidos o cápsulas respectivamente. El paso (b) se puede lograr mediante cualquier método de granulación seca o húmeda conocida en la técnica, pero preferiblemente es un paso de granulación húmeda seguido por un paso de secado del granulado resultante antes de comprimir o encapsular. Preferiblemente se añaden uno o más diluyentes, uno o más disgregantes y uno o más agentes aglutinantes, por ejemplo, en el paso de mezcla, se puede añadir opcionalmente un agente humectante, por ejemplo en el paso de granulación, preferiblemente se añaden uno o más disgregantes después de granular pero antes de comprimir o encapsular. Preferiblemente se añade un lubricante antes de comprimir. La mezcla y granulación se pueden realizar de forma independiente con cizalla baja o alta. Preferiblemente se selecciona un proceso que forma un granulado que es uniforme en contenido de fármaco, que se disgrega fácilmente, que fluye con suficiente facilidad de modo que la variación en peso se puede controlar de forma fiable durante el rellenado de las cápsulas o compresión, y que es lo suficientemente denso en masa de modo que se puede procesar un lote en el equipo seleccionado y las dosis individuales encajan en las matrices especificadas de cápsulas o comprimidos.

Se pueden emplear técnicas de compresión y encapsulación convencionales conocidas en la técnica. En el caso que se deseen

comprimidos recubiertos, las técnicas de recubrimiento convencionales son adecuadas. Se puede emplear cualquier dureza de comprimido conveniente respecto al manejo, fabricación, almacenamiento e ingestión. Sin embargo, el material para hacer
5 comprimidos, no se debe comprimir hasta tal grado que haya dificultad posterior en alcanzar la hidratación cuando se expone al jugo gástrico.

Las formas de dosificación de AMG 706 hidrato de la invención preferiblemente comprenden AMG 706 hidrato en una
10 cantidad de dosis diaria desde alrededor de 0,1 mg hasta alrededor de 500 mg, más preferiblemente desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 250 mg y lo más preferiblemente desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 175 mg. Las composiciones de la invención comprenden una o más unidades de dosificación
15 distribuibles por vía oral. Cada unidad de dosificación comprende AMG 706 hidrato en una cantidad terapéuticamente eficaz que es preferiblemente desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 500 mg. El término "unidad de dosificación" aquí significa una parte de una composición farmacéutica que contiene
20 una cantidad de un agente terapéutico o profiláctico, en el caso presente AMG 706 hidrato, adecuado para una administración oral única para proporcionar un efecto terapéutico. Típicamente una unidad de dosificación, o una pequeña pluralidad (hasta alrededor de 4) de unidades de dosificación, en una única
25 administración proporciona una dosis que comprende una cantidad suficiente del agente para producir el efecto deseado. La administración de tales dosis se puede repetir según se requiera, típicamente a frecuencias de dosis desde 1 hasta alrededor de 4 veces al día. Se entenderá que una cantidad
30 terapéuticamente eficaz de AMG 706 hidrato para un sujeto dependerá entre otros del peso corporal del sujeto. Un "sujeto" aquí al que se puede administrar un agente terapéutico o composición del mismo incluye un paciente humano de cualquier sexo y cualquier edad y también incluye cualquier animal no
35 humano, particularmente un animal de sangre caliente, más particularmente un animal doméstico o de compañía,

ilustrativamente un gato, perro o caballo. Cuando el sujeto es un niño o un animal pequeño (por ejemplo, un perro), por ejemplo, es probable que una cantidad de AMG 706 hidrato relativamente baja en el intervalo preferido desde alrededor de 5 10 mg hasta alrededor de 500 mg proporcione concentraciones en suero consistentes con eficacia terapéutica. En el caso de que el sujeto sea un ser humano adulto o un animal grande (por ejemplo, un caballo), alcanzar tales concentraciones de AMG 706 en suero sanguíneo es probable que requiera unidades de 10 dosificación que contengan una cantidad relativamente mayor de AMG 706 hidrato. Las unidades de dosificación típicas en una composición de la invención contienen alrededor de 10, 20, 25, 37,5, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350 o 400 mg de AMG 706 hidrato. Para un ser humano adulto, una cantidad 15 terapéuticamente eficaz de AMG 706 hidrato por unidad de dosificación en una composición de la presente invención es típicamente desde alrededor de 50 mg hasta alrededor de 400 mg. Cantidades especialmente preferidas de AMG 706 hidrato por unidad de dosificación son desde alrededor de 100 mg hasta 20 alrededor de 200 mg, por ejemplo alrededor de 100 mg o alrededor de 125 mg. Se puede seleccionar una unidad de dosificación que contenga una cantidad particular de AMG 706 hidrato para acomodar cualquier frecuencia de administración deseada para alcanzar una dosis diaria deseada. La dosis y frecuencia de 25 administración diarias, y por tanto la selección de la unidad de dosificación adecuada, depende de varios factores, incluyendo la edad, peso, sexo y estado de salud del sujeto, y la naturaleza y gravedad de la afección o trastorno y de esta manera pueden variar mucho. El término "administración oral" aquí incluye 30 cualquier forma de distribución de un agente terapéutico o una composición del mismo a un sujeto donde el agente o composición se coloca en la boca del sujeto, se trague inmediatamente o no el agente o composición. De esta manera, la "administración oral" incluye administración bucal y sublingual así como 35 esofágica. La absorción del agente puede suceder en cualquier parte o partes del aparato digestivo incluyendo la boca,

esófago, estómago, duodeno íleon y colon. El término "distribuable por vía oral" aquí significa adecuado para administraciones orales.

Tales composiciones son útiles en el tratamiento de
5 trastornos relacionados con angiogénesis en un sujeto, por ejemplo para inhibir la angiogénesis tumoral. Tales composiciones son útiles en el tratamiento de neoplasia, incluyendo metástasis; afecciones oftalmológicas tal como rechazo a injerto de cornea, neovascularización ocular,
10 neovascularización retiniana incluyendo neovascularización después de lesión o infección, retinopatía diabética, degeneración macular, fibroplasia retrolenticular y glaucoma neovascular; enfermedades ulcerosas tal como úlcera gástrica; estados patológicos, pero no malignos, tales como hemangiomas,
15 incluyendo hemangiomas infantiles, angiofibroma de la nasofaringe y necrosis avascular del hueso; y trastornos del aparato reproductor femenino tal como endometriosis. Tales composiciones son útiles en la prevención y tratamiento de tumores y neoplasias benignos y malignos incluyendo cáncer, tal
20 como cáncer colorrectal, cáncer de cerebro, cáncer de hueso, neoplasia derivada de células epiteliales (carcinoma epitelial) tal como carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer digestivo tal como cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer
25 de estómago, GIST, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel tales como cánceres de células escamosas y células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres que se sabe que afectan a células epiteliales en todo el cuerpo. Las neoplasias para las que se contempla que las composiciones de la invención sean particularmente útiles son cáncer
30 gastrointestinal, GIST, esófago de Barrett, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de piel. Además de ser útil para

el tratamiento humano, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos, animales de granja y similares, particularmente mamíferos. Más en particular, las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por angiogénesis en caballos, perros y gatos.

Los términos "tratar", "tratamiento" y "terapia" como se usan aquí se refieren a terapia curativa, terapia adyuvante, terapia profiláctica y terapia preventiva. El término "comprende" se pretende que sea abierto, incluyendo el componente indicado pero sin excluir otros elementos. La frase "terapéuticamente eficaz" se pretende para calificar la cantidad de cada agente, que alcanzará el fin de mejorar la gravedad del trastorno y la frecuencia de incidencia durante el tratamiento de cada agente por sí mismo, al tiempo que se evitan efectos secundarios típicamente asociados con terapias alternativas. Por ejemplo, los agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la capacidad de supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento de células que proliferan muy rápido asociado con la neoplasia o efectúan una regresión de la neoplasia.

La presente invención se dirige además al uso terapéutico para tratar una afección o trastorno donde está indicado el tratamiento con un fármaco anti-angiogénico, el método comprende la administración oral de una composición de la invención a un sujeto en necesidad de la misma. La pauta de dosis para prevenir, dar alivio, o mejorar la afección o trastorno preferiblemente corresponde a un tratamiento de una vez al día o dos veces al día, pero se puede modificar según varios factores. Estos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y estado de salud del sujeto y la naturaleza y gravedad del trastorno. De esta manera, la pauta de dosis realmente empleada puede variar mucho y por tanto se puede desviar de las pautas de dosis preferidas explicadas anteriormente.

El tratamiento inicial puede empezar con una pauta de dosis como se indica anteriormente. El tratamiento continua en general según sea necesario durante un periodo de varias semanas a

varios meses o años hasta que la afección o trastorno se ha controlado o eliminado. Los sujetos sometidos a tratamiento con una composición de la invención se pueden controlar rutinariamente mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica para determinar la eficacia de la terapia. El análisis continuo de los datos de tal control permite la modificación de la pauta de tratamiento durante la terapia de modo que se administren dosis óptimamente eficaces en cualquier punto en el tiempo y de modo que se pueda determinar la duración del tratamiento. De este modo, la pauta de tratamiento y plan de dosificación se pueden modificar racionalmente durante el curso de la terapia de modo que se administre la cantidad más pequeña de la composición que muestre eficacia satisfactoria, y de modo que la administración siga solo durante el tiempo que sea necesario para tratar con éxito la afección o trastorno.

Mientras que los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico, también se pueden usar en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente a tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden dar como una única composición. La frase "coterapia" (o "terapia de combinación"), al definir el uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, se pretende que abarque la administración de cada agente de una manera secuencial en una pauta que proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos y asimismo se pretende que abarque la coadministración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula única con una relación fija de estos principios activos o en múltiples cápsulas, separadas para cada agentes. Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales que conocen los expertos en la técnica de la prevención o tratamiento de neoplasias, tales como con terapia de radiación o con agentes citostáticos o citotóxicos.

Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en los intervalos de dosis aceptados. El AMG 706 hidrato también se puede administrar secuencialmente con agentes anticáncer o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención se pueden administrar antes de, simultáneamente con o después de la administración del agente anticáncer o citotóxico conocido.

10 Actualmente, el tratamiento estándar de tumores primarios consiste en escisión quirúrgica seguido por radiación o quimioterapia administrada por vía IV. La pauta de quimioterapia típica consiste en agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK o venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de las dosis toleradas máximas y por tanto las toxicidades limitantes de dosis típicamente incluyen, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de pelo, neutropenia y similares.

20 Existe un gran número de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia de combinación de fármacos. Tales agentes antineoplásicos están en varias categorías principales, es decir, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes diversos.

30 Una primera familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo antimetabolito/inhibidores de la timidilato sintasa. Los agentes antineoplásicos antimetabolitos adecuados se pueden seleccionar, pero no están limitados, del grupo que consiste en 5-FU-fibrinogeno, ácido acantifólico, aminotiadiazol, brequinar sódico, carmofur, Ciba-Geigy CGP-30694, ciclopentil citosina, 35 estearato de citarabina fosfato, conjugados de citarabina, Lilly

DATHF, Merrel Dow DDFC, dezaguanina, dideoxicitidina, dideoxiguanosina, didox, Yoshitomi DMDC, doxifluridina, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, fazarabina, floxuridina, fosfato de fludarabina, 5-fluorouracilo, N-(2'-furanidil)-5-fluorouracilo, 5 Daiichi Seiyaku FO-152, isopropil pirrolizina, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, metobenzaprim, metotrexato, Wellcome MZPES, norespermidina, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, pentostatina, piritrexim, plicamicina, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC-788, tioguanina, 10 tiazofurina, Erbamont TIF, trimetrexato, inhibidores de tirosina quinasa, Taiho UFT y uricitina.

Una segunda familia de agentes antineoplásicos que se puede usar en combinación con los compuestos de la presente invención consiste en agentes antineoplásicos de tipo alquilante. Los 15 agentes antineoplásicos de tipo alquilantes adecuados se pueden seleccionar del, pero no están limitados al, grupo que consiste en Shionogi 254-S, análogos de aldo-fosfamida, altretamina, anaxirona, Boehringer Mannheim BBR-2207, bestrabucil, budotitano, Wakunaga CA-102, carboplatino, carmustina, Chinoin- 20 139, Chinoin-153, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, ciplatato, Degussa D-19-384, Sumimoto DACHP(My₂), difenilspiromustina, diplatino citostático, derivados de distamicina de Erba, Chugai DWA-2114R, ITI E09, elmustina, Erbamont FCE-24517, estramustina fosfato 25 sódico, fotemustina, Unimed G-6-M, Chinoin GYICI-17230, hepsulfam, ifosfamida, iproplatino, lomustina, mafosfamida, mitolactol, Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, oxaliplatino, Upjohn PCNU, prednimustina, Proter PTT-119, ranimustina, semustina, SmithKline SK&F-101772, Yakult 30 Honsha SN-22, espiromustina, Tanabe Seiyaku TA-077, tauromustina, temozolomida, teroxirona, tetraplatino y trimelamol.

Una tercera familia de agentes antineoplásicos que se puede usar en combinación con los compuestos de la presente invención 35 consiste en agentes antineoplásicos de tipo antibiótico. Los agentes antineoplásicos de tipo antibiótico adecuados se pueden

seleccionar del, pero no están limitados al, grupo que consiste en Taiho 4181-A, aclarrubicina, actinomicina D, actinoplanona, Erbamont ADR-456, derivado de aeroplisinina, Ajinomoto AN-201-II, Ajinomoto AN-3, anisomicinas Nippon Soda, antraciclina, 5 azinomicina-A, bisucaberin, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMY-25067, Bristol-Myers BMY-25551, Bristol-Myers BMY-26605, Bristol-Myers BMY-27557, Bristol-Myers BMY-28438, sulfato de bleomicina, briostatina-1, Taiho C-1027, caliquemicina, cromoximicina, dactinomicina, daunorrubicina, Kyowa Hakko DC-10 102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko DC89-A1, Kyowa Hakko DC92-B, ditrisarrubicina B, Shionogi DOB-41, doxorrubicina, doxorrubicina-fibrinógeno, elsamicina-A, epirubicina, erbstatina, esorrubicina, esperamicina-A1, esperamicina-Alb, Erbamont FCE-21954, Fujisawa FK-973, 15 fostriecina, Fujisawa FR-900482, glidobactina, gregatina-A, grincamicina, herbimicina, idarrubicina, iludinas, kazusamicina, kesarirrodinas, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, menogaril, 20 mitomicina, mitoxantrona, SmithKline M-TAG, neoenactina, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, oxalisina, oxaunomicina, peplomicina, pilatina, pirarrubicina, porotramicina, pirindamicina A, Tobishi RA-I, rapamicina, rizoxina, rodorrubicina, sibanomicina, siwenmicina, 25 Sumitomo SM-5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, sorangicina-A, esparsomicina, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, estefimicina B, Taiho 4181-2, talisomicina, Takeda TAN-868A, terpentecina, trazina, tricrozarina A, Upjohn U-73975, Kyowa 30 Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 y zorrubicina.

Una cuarta familia de agentes antineoplásicos que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención consiste de una familia variada de agentes antineoplásicos, 35 incluyendo agentes que interaccionan con tubulina, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de topoisomerasa I y agentes

hormonales, seleccionados de, pero no limitados a, el grupo que
consiste en α -caroteno, α -difluorometil-arginina, acitretina,
Biotec AD-5, Kyorin AHC-52, alstonina, amonafida, anfetinilo,
amsacrina, Angiostat, ankinomicina, antineoplaston A10,
5 antineoplaston A2, antineoplaston A3, antineoplaston A5,
antineoplaston AS2-1, Henkel APD, glicinato de afidicolina,
asparaginasa, Avarol, bacarina, batracilina, benflurona,
benzotript, Ipsen-Beaufour BIM-23015, bisantreno, Bristol-Myers
BMY-40481, Vestar boro-10, bromofosfamida, Wellcome BW-502,
10 Wellcome BW-773, caracemida, clorhidrato de carmetizol,
Ajinomoto CDAF, clorsulfaquinoxalona, Chemes CHX-2053, Chemex
CHX-100, Warner-Lambert CI-921, Warner-Lambert CI-937, Warner-
Lambert CI-941, Warner-Lambert CI-958, clanfenur, claviridenona,
compuesto 1259 de ICN, compuesto 4711 de ICN, Contracan, Yakult
15 Honsha CPT-11, crisnatol, curaderm, citocalasina B, citarabina,
citocitina, Merz D-609, DABIS maleato, dacarbazina,
dateliptinio, didemnina-B, éter de dihematoporfirina,
dihidrolenperona, dinalina, distamicina, Toyo Pharmar DM-341,
Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, docetaxel
20 eliprabina, acetato de eliptinio, Tsumura EPMTC, las eptilonas,
ergotamina, etopósido, etretinato, fenretinida, Fujisawa FR-
57704, nitrato de galio, genkwadafnina, Chugai GLA-43, Glaxo GR-
63178, grifolan NMF-5N, hexadecilfosfocolina, Green Cross HO-
221, homoharringtonina, hidroxiiurea, BTG ICRF-187, ilmofosina,
25 isoglutamina, isotretinoína, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak
K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American
Cyanamid L-623, leucorregulina, lonidamina, Lundbeck LU-23-112,
Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, maricina, Merrel Dow MDL-27048,
Medco MEDR-340, merbarona, derivados de merocianina,
30 metilanilinoacridina, Molecular Genetics MGI-136, minactivina,
mitonafida, mitoquidona, mopidamol, motretinida, Zenyaku Kogyo
MST-16, N-(retinoil)aminoácidos, Nisshin Flour Milling N-021,
deshidroalaninas N-aciladas, nafazatrom, Taisho NCU-190,
derivado de nocodazol, Normosang, NCI NSC-145813, NCI NSC-
35 361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, octreótido, Ono ONO-112,
oquizanocina, Akzo Org-10172, paclitaxel, pancratistatina,

pazeliptina, Warner-Lambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT péptido D, piroxantrona, polihematoporfirina, ácido polipreico, Efamol porfirina, probimano, procarbazona, proglumida, Invitron
5 proteasa nexina I, Tobishi RA-700, razoxano, Sapporo Breweries RBS, restrictina-P, reteliptina, ácido retinoico, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP-10094, espatol, derivados de espirociclopropano, espirogermanio, Unimed, SS
10 Pharmaceutical SS-554, estripoldinona, Estipoldiona, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, superóxido dismutasa, Toyama T-506, Toyama T-680, taxol, Teijin TEI-0303, tenipósido, taliblastina, Eastman Kodak TJB-29, tocotrienol, topotecano, Topostin, Teijin TT-82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, ukraina,
15 Eastman Kodak USB-006, sulfato de vinblastina, vincristina, vindesina, vinestramida, vinorelbina, vintriptol, vinzolidina, witanolidas y Yamanouchi YM-534.

De forma alternativa, los presentes compuestos también se pueden usar en coterapias con otros agentes antineoplásicos, tales como acemanan, aclarrubicina, aldesleuquina, alemtuzumab,
20 alitretinoína, altretamina, amifostina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, anastrozol, ANCER, ancestim, ARGLABIN, trióxido de arsénico, BAM 002 (Novelos), bexaroteno, bicalutamida, broxuridina, capecitabina, celmoleuquina, cetorelix, cladribina, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA
25 3030 (Dong-A), daclizumab, denileuquina diftitox, deslorelin, dexrazoxana, dilazep, docetaxel, docosanol, doxercalciferol, doxifluridina, doxorubicina, bromocriptina, carmustina, citarabina, fluorouracilo, HIT diclofenac, interferón alfa, daunorrubicina, doxorubicina, tretinoína, edelfosina, edrecolomab, eflornitina, emitefur, epirubicina, epoetina beta, fosfato de etopósido, exemestano, exisulind, fadrozol, filgrastim, finastérido, fosfato de fludarabina, formestano, fotemustina, nitrato de galio, gemcitabina, gemtuzumab
30 35 zogamicina, combinación gimeracil/oteracil/tegafur, glicopina, goserrelina, heptaplatino, gonadotropina coriónica humana, alfa

fetoproteína fetal humana, ácido ibandrónico, idarrubicina, (imiquimod, interferón alfa, interferón alfa, natural, interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-N1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, 5 interferón alfa, natural, interferón beta, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma, natural interferón gamma-1a, interferón gamma-1b, interleuquina-1 beta, iobenguano, irinotecano, irsogladina, lanreótido, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lenograstim, sulfato de lentinan, letrozol, alfa 10 interferón de leucocitos, leuprorelina, levamisol + fluorouracilo, liarozol, lobaplatino, lonidaminc; lovastatina, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, mifepristona, miltefosina, mirimostim, ARN bicatenario mal apareado, mitoguazona, mitolactol, mitoxantrona, molgramostim, nafarelina, 15 naloxona + pentazocina, nartograstim, nedaplatino, nilutamida, noscapina, nueva proteína estimulante de eritropoyesis, NSC 631570 octreótido, oprelvekin, osaterona, oxaliplatino, paclitaxel, ácido pamidrónico, pegaspargasa, peginterferón alfa-2b, pentosan polisulfato de sodio, pentostatina, picibanil, 20 pirarrubicina, anticuerpo policlonal antitimocito de conejo, polietilenglicol interferón alfa-2a, porfímero de sodio, raloxifeno, raltitrexed, rasburicasa, etidronato de renio Re 186, RII retinamida, rituximab, romurtida, lexicidronam samario (153 Sm), sargramostim, sizofiran, sobuzoxano, sonermin, cloruro 25 de estroncio-89, suramina, tasonermina, tazaroteno, tegafur, temoporquina, temozolomida, tenipósido, tetraclorodecaóxido, talidomida, timalfasina, tirotropina alfa, topotecano, toremifeno, tositumomab-yodo 131, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, trimetrexato, triptorrelina, factor de 30 necrosis tumoral alfa, natural, ubenimex, vacuna del cáncer de vejiga, vacuna Maruyama, vacuna de lisado de melanoma, valrubicina, verteporfina, vinorelbina, VIRULIZIN, zinostatina estimalamero o ácido zoledronico; abarelix; AE 941 (Aeterna), ambamustina, oligonucleótido antisentido, bcl-2 (Genta), APC 35 8015 (Dendreon), cetuximab, decitabina, dexaminoglutetimida, diaziquona, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), eniluracilo,

etanidazol, fenretinida, filgrastim SDO1 (Amgen), fulvestrant, galocitabina, inmunógeno gastrina 17, terapia génica HLA-B7 (Vital), factor estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, diclorhidrato de histamina, ibritunomab tiuxetan, 5 ilomastat, IM 862 (Cytran), interleuquina-2, iproxifeno, LDI 200 (Milkhaus), leridistim, lintuzumab, MAb CA 125 (Biomira), MAb cáncer (Japan Pharmaceutical Development), MAb HER-2 y Fc (Medarex), MAb idiotípico 105AD7 (CRC Technology), MAb idiotípico CEA (Trilex), MAb LYM-1-yodo 131 (Techniclone), MAb 10 mucina epitelial polimórfica-itrio 90 (Antisoma), marimastat, menogaril, mitumomab, motexafin gadolinio, MX 6 (Galderma), nelarabina, nolatrexed, proteína P 30, pegvisomant, pemetrexed, porfiromicina, prinomastat, RL 0903 (Shire); rubitecan, satraplatino, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, SRL 172 15 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), tetratiomolibdato, taliblastina, trombopoyetina, etil-etiopurpurina de estaño, tirapazamina, vacuna del cáncer (Biomira), vacuna de melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna de melanoma (Sloan Kettering Institute), vacuna de 20 oncolisado de melanoma (Facultad de Medicina de Nueva York), vacuna de lisado celular vírica de melanoma (Royal Newcastle Hospital) o valspodar.

De forma alternativa, los presentes compuestos también se pueden usar en coterapias con inhibidores de VEGFR incluyendo:

25 N-(4-clorofenil)-4-(4-piridinilmetil)-1-ftalazinamina;

4[4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2-piridincarboxamida;

N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(5-fluoro-1,2-dihidro-2-oxo-3H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;

30 3-[(4-bromo-2,6-difluorofenil)metoxi]-5-[[[4-(1-pirrolidinil)butil]amino]carbonil]amino]-4-isotiazolcarboxamida;

N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metil-4-piperidinil)metoxi]-4-quinazolinamina;

éster 3-[5,6,7,13-tetrahidro-9-[(1-metiletoksi)metil]-5-oxo- 35 12H-indeno[2,1-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-12-il]propílico de N,N-dimetil-glicina;

N-[5-[[[5-(1,1-dimetiletel)-2-oxazolil]metil]tio]-2-tiazolil]-4-piperidincarboxamida;

N-[3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-6-(5-[[[2-(metilsulfonil)etil]amino]metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina;

5 4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino)-fenil]benzamida

N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-(4-morfolinil)propoxi]-4-quinazolinamina

N-(3-ethinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

10 N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)amino)-3-piridincarboxamida;

2-((4-fluorofenil)metil)amino)-N-(3-(((2R)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-

15 piridincarboxamida;

N-[3-(Azetid-3-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-2-(4-fluoro-bencilamino)-nicotinamida.

6-fluoro-N-(4-(1-metiletel)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

20 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;

N-(3-(1,1-dimetiletel)-1H-pirazol-5-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

25 N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3-(((2S)-1-metil-2-pirrolidinil)metil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

30 2-((4-piridinilmetil)amino)-N-(3-((2-(1-pirrolidinil)etil)oxi)-4-(trifluorometil)fenil)-3-piridincarboxamida;

N-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

35 N-(4-(pentafluoroetil)-3-(((2S)-2-pirrolidinilmetil)oxi)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3-((3-azetidiniometil)oxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((4-piridinilmetil)amino)-3-piridincarboxamida;

N-(3-(4-piperidiniloxi)-5-(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-piridinil)etil)amino)-3-piridincarboxamida;

5 N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

10 N-[1-(2-dimetilamino-acetil)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

2-(1H-indazol-6-ilamino)-N-[3-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-5-trifluorometil-fenil]-nicotinamida;

N-(1-acetil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

15 N-(4,4-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-2-(1H-indazol-6-ilamino)-nicotinamida;

N[4-(tert-butil)-3-(3-piperidilpropil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida;

20 N-[5-(tert-butil)isoxazol-3-il][2-(1H-indazol-6-ilamino)-(3-piridil)]carboxamida; y

N[4-(tert-butil)fenil][2-(1H-indazol-6-ilamino)(3-piridil)]carboxamida.

Se pueden usar en terapia de combinación otros compuestos descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patente:

25 US 6.258.812, US 2003/0105091, WO 01/37820, US 6.235.764, WO 01/32651, US 6.630.500, US 6.515.004, US 6.713.485, US 5.521.184, US 5.770.599, US 5.747.498, WO 02/68406, WO 02/66470, WO 02/55501, WO 04/05279, WO 04/07481, WO 04/07458, WO 04/09784, WO 02/59110, WO 99/45009, WO 00/59509, WO 99/61422, US

30 5.990.141, WO 00/12089 y WO 00/02871.

En algunas formas de realización, la combinación comprende una composición de la presente invención en combinación con al menos un agente antiangiogénico. Los agentes incluyen, pero no están limitados a, composiciones químicas sintéticamente

35 preparadas *in vitro*, anticuerpos, regiones de unión a antígenos, radionúclidos y combinaciones y conjugados de los mismos. Un

agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más en general, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de receptor o enzima), y por tanto fomentar la muerte celular o detener el
5 crecimiento celular.

Los agentes antitumorales ejemplares incluyen HERCEPTIN™ (trasuzumab), que se puede usar para tratar cáncer de mama y otras formas de cáncer y RITUXAN™ (rituximab), ZEVALIN™ (ibritumomab tiuxetan) y LYMPHOCIDE™ (epratuzumab), que se
10 pueden usar para tratar linfoma no-Hodgkin y otras formas de cáncer, y GLEEVAC™ que se puede usar para tratar leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal, y BEXXAR™ (tositumomab con yodo 131) que se puede usar para el tratamiento de linfoma no Hodgkin.

15 Los agentes antiangiogénicos ejemplares incluyen ERBITUX™ (IMC-C225), agentes inhibidores de KDR (receptor del dominio quinasa) (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al receptor del dominio quinasa), agentes anti-VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones
20 de unión a antígeno que se unen específicamente a VEGF, o receptores solubles de VEGF o una región de unión al ligando del mismo) tales como AVASTIN™ o VEGF-TRAP™, y agentes anti-receptor de VEGF (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo), agentes inhibidores de
25 EGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo) tales como VECTIBIX™ (panitumumab), IRESSA™ (gefitinib), TARCEVA™ (erlotinib), agentes anti-Ang1 y anti-Ang2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a los
30 mismos o a sus receptores, por ejemplo, Tie2/Tek, AMG386) y agentes inhibidores de quinasa anti-Tie2 (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden incluir uno o más agentes (por
35 ejemplo, anticuerpos, regiones de unión a antígeno o receptores solubles) que específicamente se unen e inhiben la actividad de

factores de crecimiento, tales como antagonistas del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión) y anticuerpos o regiones de unión a antígenos que específicamente se unen a su receptor "c-met".

5 Otros agentes antiangiogénicos incluyen Campath, IL-8, B-FGF, antagonistas de Tek (Ceretti et al., Publicación de EE.UU. No. 2003/0162712; Patente de EE.UU. No. 6.413.932), agentes anti-TWEAK (por ejemplo anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente o antagonistas de
10 receptores de TWEAK solubles; véase, Wiley, patente de EE. UU. No. 6.727.225), dominio de desintegrina ADAM para antagonizar la unión de integrina a sus ligandos (Fanslow et al., Publicación de EE. UU. No. 2002/0042368), anticuerpos o regiones de unión a antígeno anti-receptor eph y/o antiefrina que se unen
15 específicamente (patentes de EE. UU. Nos. 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; 6.057.124 y miembros de la familia de patentes de las mismas) y antagonistas anti-PDGF-BB (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente) así como anticuerpos o regiones de unión a
20 antígeno que se unen específicamente a ligandos de PDGF-BB y agentes inhibidores de la quinasa PDGFR (por ejemplo, anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente al mismo).

Los agentes antiangiogénicos/antitumorales adicionales
25 incluyen: SD-7784 (Pfizer, EE. UU.); cilengitida (Merck KGaA, Alemania, EPO 770622); pegaptanib octasodio, (Gilead Sciences, EE. UU.); Alphastatin, (BioActa, UK); M-PGA, (Celgene, EE.UU., US 5712291); ilomastat, (Arriva, EE.UU., US 5892112); emaxanib, (Pfizer, EE.UU., US 5792783); vatalanib, (Novartis, Suiza); 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE.UU.); TLC ELL-12, (Elan, Irlanda); acetato de anecortava, (Alcon, EE. UU.); Mab alfa-D148, (Amgen, EE. UU.); CEP-7055, (Cephalon, EE. UU.); Mab anti-Vn, (Crucell, Países Bajos) DAC:antiangiogenico, (ConjuChem, Canadá); Angiocidina, (InKine Pharmaceutical, EE. UU.); KM-2550,
35 (Kyowa Hakko, Japón); SU-0879, (Pfizer, EE. UU.); CGP-79787, (Novartis, Suiza, EP 970070); tecnología ARGENT, (Ariad, EE.

UU.); YIGSR-Stealth, (Johnson & Johnson, EE. UU.); fragmento E de fibrinógeno, (BioActa, UK); inhibidor de angiogénesis, (Trigen, UK); TBC-1635, (Encysive Pharmaceuticals, EE. UU.); SC-236, (Pfizer, EE. UU.); AB T-567, (Abbott, EE. UU.); Metastatin, 5 (EntreMed, EE. UU.); inhibidor de angiogénesis, (Tripep, Suecia); maspin, (Sosei, Japón); 2-metoxiestradiol, (Oncology Sciences Corporation, EE. UU.); ER-68203-00, (IVAX, EE. UU.); Benefin, (Lane Labs, EE. UU.); Tz-93, (Tsumura, Japón); TAN-1120, (Takeda, Japón); FR-111142, (Fujisawa, Japón, JP 10 02233610); factor de plaquetas 4, (RepliGen, EE. UU., EP 407122); antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, (Borean, Dinamarca); terapia de cáncer, (Universidad de Carolina del Sur, EE. UU.); bevacizumab (DCIp), (Genentech, EE. UU.); inhibidores de angiogénesis, (SUGEN, EE. UU.); XL 784, 15 (Exelixis, EE. UU.); XL 647, (Exelixis, EE. UU.); MAb, integrina alfa5beta3, segunda generación, (Applied Molecular Evolution, EE. UU. y MedImmune, EE. UU.); terapia génica, retinopatía, (Oxford BioMedica, UK); clorhidrato de erizastaurina (USAN), (Lilly, EE. UU.); CEP 7055, (Cephalon, EE. UU. y Sanofi- 20 Synthelabo, Francia); BC 1, (Instituto de Investigación del Cáncer, Génova, Italia); inhibidor de angiogénesis, (Alchemia, Australia); antagonista de VEGF, (Regeneron, EE. UU.); rBPI 21 y antiangiogénico derivado de BPI, (XOMA, EE. UU.); PI 88, (Progen, Australia); cilengitide (DCIp), (Merck KGaA, Alemania; 25 Universidad Técnica de Múnich, Alemania, Scripps Clinic y Research Foundation, EE. UU.); cetuximab (DCI), (Aventis, Francia); AVE 8062, (Ajinomoto, Japón); AS 1404, (Laboratorio de Investigación del Cáncer, Nueva Zelanda); SG 292, (Telios, EE. UU.); Endostatin, (Childrens Hospital de Boston, EE. UU.); ATN 30 161, (Attenuon, EE. UU.); ANGIOSTATIN, (Childrens Hospital de Boston, EE. UU.); 2-metoxiestradiol, (Childrens Hospital de Boston, EE. UU.); ZD 6474, (AstraZeneca, UK); ZD 6126, (Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458, (Praecis, EE. UU.); AZD 9935, (AstraZeneca, UK); AZD 2171, (AstraZeneca, UK); 35 vatalanib (DCIp), (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); inhibidores de la vía del factor tisular, (EntreMed, EE. UU.);

pegaptanib (Pinn), (Gilead Sciences, USA); xantorrizol, (Universidad Yonsei, Corea del Sur); vacuna, basada en genes, VEGF-2, (Scripps Clinic and Research Foundation, EE. UU.); SPV5.2, (Supratek, Canadá); SDX 103, (Universidad de California en San Diego, EE. UU.); PX 478, (ProlX, EE. UU.); METASTATIN, (EntreMed, EE. UU.); troponina I, (Universidad de Harvard, EE. UU.); SU 6668, (SUGEN, EE. UU.); OXI 4503, (OXIGENE, EE. UU.); o-guanidinas, (Dimensional Pharmaceuticals, EE. UU.); motuporamina C, (Universidad de Columbia Británica, Canadá); CDP 10 791, (Celltech Group, UK); atiprimod (DCIp), (GlaxoSmithKline, UK); E 7820, (Eisai, Japón); CYC 381, (Universidad de Harvard, EE. UU.); AE 941, (Aeterna, Canadá); vacuna, angiogénesis, (EntreMed, EE. UU.); inhibidor del activador del plasminógeno uroquinasa, (Dendreon, EE. UU.); oglufanida (DCIp), (Melmotte, 15 EE. UU.); inhibidores de HIF-1 alfa, (Xenova, UK); CEP 5214, (Cephalon, EE. UU.); BAY RES 2622, (Bayer, Alemania); Angiocidin, (InKine, EE. UU.); A6, (Angstrom, EE. UU.); KR 31372, (Instituto de Investigación de Tecnología Química de Corea, Corea del Sur); GW 2286, (GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101, 20 (ExonHit, Francia); CP 868596, (Pfizer, EE. UU.); CP 564959, (OSI, EE. UU.); CP 547632, (Pfizer, EE. UU.); 786034, (GlaxoSmithKline, UK); KRN 633, (Kirin Brewery, Japón); sistema de distribución de fármacos, intraocular, 2-metoxiestradiol, (EntreMed, EE. UU.); anginex, (Universidad de Maastricht, 25 Holanda, y Universidad de Minnesota, EE. UU.); ABT 510, (Abbott, EE. UU.); AAL 993, (Novartis, Suiza); VEGI, (ProteomTech, EE. UU.); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, (Instituto Nacional de Envejecimiento, EE. UU.); SU 11248, (Pfizer, EE. UU. y SUGEN EE. UU.); ABT 518, (Abbott, EE. UU.); 30 YH16, (Yantai Rongchang, China); S-3APG, (Childrens Hospital de Boston, EE. UU. y EntreMed, EE. UU.); MAb, KDR, (IniClone Systems, EE. UU.); MAb; alfa5 betal (Protein Design; EE. UU.); inhibidor de la quinasa KDR, (Celltech Group, UK, y Johnson & Johnson, EE. UU.); GFB 116, (Universidad de Florida Sur, EE. UU. 35 y Universidad de Yale, EE. UU.); CS 706, (Sankyo, Japón); profármaco A4 combretastatina, (Universidad del Estado de

Arizona, EE. UU.); condroitinasa AC, (IBEX, Canadá); BAY RES
2690, (Bayer, Alemania); AGM 1470, (Universidad de Harvard, EE.
UU., Takeda, Japón, y TAP, EE. UU.); AG 13925, (Agouron, EE.
UU.); Tetratiomolibdato, (Universidad of Michigan, EE. UU.); GCS
5 100, (Universidad estatal de Wayne, EE. UU.) CV 247, (Ivy
Medical, UK); CKD 732, (Chong Kuri Dang, Corea del Sur); MAB,
factor de crecimiento endotelial vascular, (Xenova, UK);
irsogladina (DCI), (Nippon Shinyaku, Japón); RG 13577, (Aventis,
Francia); WX 360, (Wilex, Alemania); escualamina (DCIp),
10 (Genaera, EE. UU.); RPI 4610, (Sirna, EE. UU.); terapia de
cáncer, (Marinova, Australia); inhibidores de heparanasa,
(InSight, Israel); KL 3106, (Kolon, Corea del Sur); Honokiol,
(Universidad de Emory, EE. UU.); ZK CDK, (Schering AG,
Alemania); ZK Angio, (Schering AG, Alemania); ZK 229561,
15 (Novartis, Suiza y Schering AG, Alemania); XMP 300, (XOMA, EE.
UU.); VGA 1102, (Taisho, Japón); moduladores del receptor de
VEGF, (Farmacopea, EE. UU.); antagonistas de VE-cadherina-2,
(ImClone Systems, EE. UU.); Vasostatina, (Institutos Nacionales
de Salud, EE. UU.); vacuna, Flk-1, (ImClone Systems, EE. UU.);
20 TZ 93, (Tsumura, Japón); TumStatin, (Beth Israel Hospital, EE.
UU.); FLT 1 truncado soluble (receptor del factor de crecimiento
endotelial vascular 1), (Merck & Co, EE. UU.); ligandos de Tie-
2, (Regeneron, EE. UU.); e inhibidor de trombospondina 1,
(Allegheny Health, Education and Research Foundation, EE. UU.).

25 De forma alternativa, los presentes compuestos también se
pueden usar en coterapias con otros agentes antineoplásicos,
tales como antagonistas de VEGF, otros inhibidores de quinasas
incluyendo inhibidores de p38, inhibidores de KDR, inhibidores
de EGF e inhibidores de CDK, inhibidores de TNF, inhibidores de
30 metaloproteinasas de matriz (MMP), inhibidores de COX-2
incluyendo celecoxib, AINE o inhibidores $\alpha_v\beta_3$.

Los compuestos a ser administrados en combinación con AMG
706 hidrato se pueden formular por separado del AMG 706 hidrato
o coformular con el AMG 706 hidrato en una composición de la
35 invención. Donde el AMG 706 hidrato se coformula con un segundo
fármaco, el segundo fármaco se puede formular en forma de

liberación inmediata, de inicio rápido, de liberación sostenida o de liberación dual.

Los procesos para preparar AMG 706 se explican en las patentes de EE. UU. No. 6.995.162 y 6.878.714.

5

Ejemplo 1

Se añadió sal difosfato anhidra de AMG 706 (~100 mg) a 2 mL de agua y colocó en un agitador rotador. Se realizaron múltiples carreras cada una a diferentes temperaturas entre alrededor de temperatura ambiente y alrededor de 40°C. Se aisló un sólido a varios tiempos mediante filtración al vacío del sobrenadante y el material se secó al aire durante la noche.

10

Tabla 1. Solubilidad

Tiempo (horas)	Temp (°C)	Solubilidad (mg/ml)	pH
0,5	RT	22	2,6
1,0	RT	21	2,7
3,0	RT	21	2,7
6,0	RT	21	2,6
24,0	RT	21	2,9
6,0	40	20	2,6
24,0	40	26	3,0

15

Se aisló la sal monofosfato dihidrato y sus propiedades fisicoquímicas se caracterizaron mediante varias herramientas analíticas. Se estudió la cinética de interconversión de difosfato anhídrido a monofosfato dihidrato en varias condiciones. Las propiedades del material monofosfato dihidrato se presentan en la tabla 2 y las figuras 1 y 3.

20

Tabla 2: Estequiometría y análisis de elementos

Pruebas	Teoría %	Determinado %
<u>Análisis de elementos</u>		
C	52,07	52,06
H	5,96	5,80
N	13,80	13,85
O	22,07	No ensayado

P	6,10	No ensayado
Contenido en base libre (HPLC)	73,59	74,1
Relación estequiométrica entre H_3PO_4 y base libre (Análisis IC)	1:1	0,9:1

Ejemplo 2

Se añadió sal difosfato de AMG 706 (30 g) a 200 mL de agua desionizada (DI) hirviendo en un vaso de precipitado de 300 mL con agitación magnética. La solución se protegió de la luz y se enfrió a temperatura ambiente (alrededor de 20°C) durante la noche. Se recogieron los cristales finos en forma de aguja usando filtración al vacío. La torta de filtración se lavó usando alrededor de 200 mL de agua DI para eliminar el color amarillo y se secó adicionalmente en el embudo de filtración con vacío durante alrededor de 7 horas. La recogida del sólido seco de la torta de filtración produjo monofosfato dihidrato de AMG 706. Se realizaron DSC y TGA en el material.

15 Ejemplo 3

El análisis termogravimétrico (TGA, Hi-Res TGA 2950, TA Instruments) del monofosfato dihidrato de AMG 706 se determinó mediante un analizador térmico (Universal Analysis 2000, TA Instruments). Se emplearon velocidades de calentamiento de 10°C/min a lo largo de un intervalo de temperatura de 30°C a 220°C. La figura 3 muestra el termograma de TGA para los cristales del ejemplo 1. Se observó un primer suceso térmico significativo a alrededor de 125°C, que representa un pérdida de peso de alrededor del 7%, indicativo de pérdida de agua unida. Una segunda pérdida de peso, con un inicio a alrededor de 199°C, es indicativa de degradación.

Ejemplo 4

Las propiedades térmicas del monofosfato dihidrato de AMG 706 se caracterizaron con calorimetría diferencial de barrido (DSC, Q100, TA Instrument). Las muestras se pesaron en placas de aluminio no herméticamente deformadas y se calentaron a

10°C/min. La figura 1 muestra el termograma de DSC para los cristales del ejemplo 1. Se observó un primer suceso térmico significativo a alrededor de 100°C, que representa un suceso endotérmico indicativo de pérdida de agua unida. Como se muestra
5 por la presencia de un pico endotérmico, el material resultante se fundió y descompuso a alrededor de 215°C. La figura 2 muestra un termograma de DSC para el AMG 706 cristalino estándar.

REIVINDICACIONES

1. Una forma salina fosfato hidrato de AMG 706, en donde dicha forma salina fosfato hidrato de AMG 706 muestra un inicio de pico endotérmico a alrededor de 125°C mediante calorimetría diferencial de barrido, en donde AMG 706 representa N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida.
5
- 10 2. La forma salina fosfato hidrato de AMG 706 de la reivindicación 1 en donde el hidrato es el dihidrato.
3. Una composición farmacéutica que comprende una forma salina fosfato hidrato de AMG 706 en una cantidad de dosis total de AMG 706 desde alrededor de 0,1 mg hasta alrededor de 500 mg y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde dicha forma salina fosfato hidrato de AMG 706 muestra un inicio de pico endotérmico de alrededor de 125°C medible mediante calorimetría diferencial de barrido.
15
- 20 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3 en donde la cantidad de dosis es desde alrededor de 1 mg hasta alrededor de 250 mg.
- 25 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3 en donde la cantidad de dosis es desde alrededor de 10 mg hasta alrededor de 175 mg.
- 30 6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 3-5 en donde la composición es una suspensión.
7. Una forma salina fosfato dihidrato de AMG 706.
- 35 8. Una forma salina fosfato hidrato de AMG 706 que comprende desde alrededor del 5,7% hasta alrededor del 8,5% de agua.

9. El hidrato de la reivindicación 7 que comprende alrededor del 7,1% de agua.
- 5 10. Una forma salina fosfato hidrato de AMG 706 que comprende una estequiometría desde alrededor de 1,6 hasta alrededor de de 2,4 moles de agua a AMG 706.
11. El hidrato de la reivindicación 10 que posee una
10 estequiometría de alrededor de 2 moles de agua a AMG 706.
12. Una forma salina fosfato hidrato de AMG 706 que comprende alrededor del 74% de N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida.
15
13. Una forma salina fosfato hidrato de AMG 706 que comprende una estequiometría desde alrededor de 0,9 hasta alrededor de de 1,1 moles de fosfato a AMG 706.
- 20 14. Un hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 7-12 para su uso en el control o tratamiento de angiogénesis en un sujeto.
15. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 3-6
25 para su uso en el control o tratamiento de angiogénesis en un sujeto.
16. Uso de un hidrato de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 7-12 para la fabricación de un medicamento para el control o
30 tratamiento de angiogénesis en un sujeto.
17. Uso de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 3-6 para la fabricación de un medicamento para el control o
tratamiento de angiogénesis en un sujeto.

Figura 1: DSC representativo de AMG 706 - monofosfato dihidrato

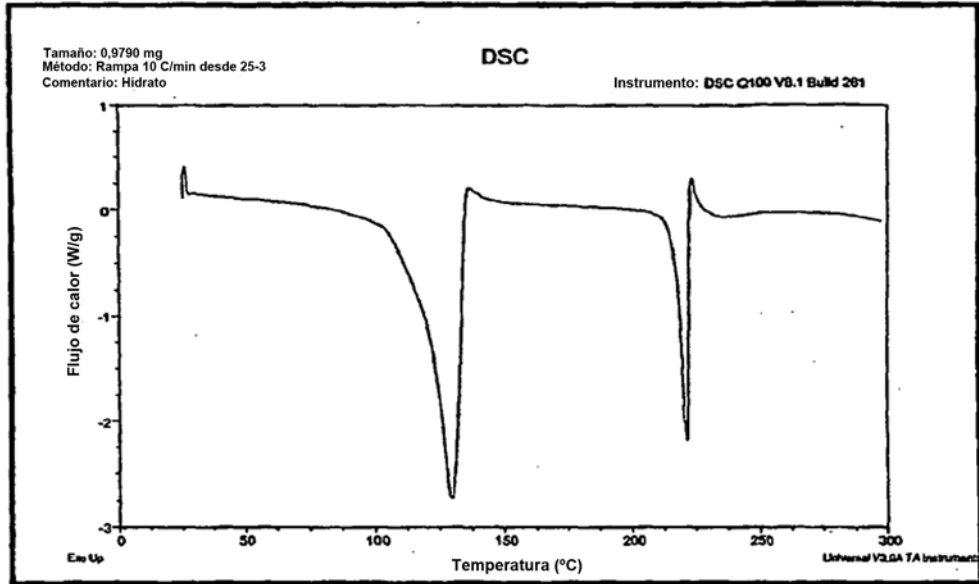


Figura 2: DSC de AMG 706 - difosfato, Instrumento: Q100

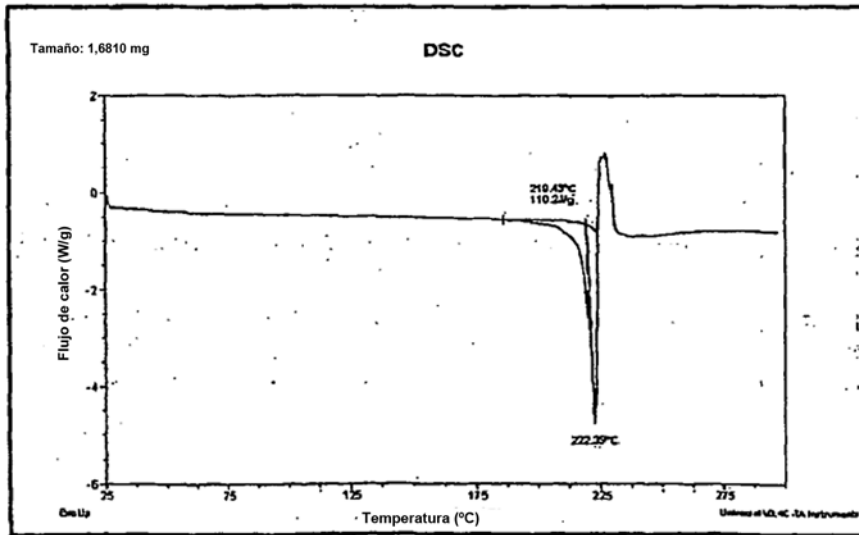


Figura 3: TGA representativo de AMG 706-02 - Monosulfato dihidrato

