

REPUBLICA DE COLOMBIA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE
PATENTE PCT
DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

07 28925

Contiene los documentos relativos a la solicitud de registro de:

Título : PCT-NUEVAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE
COMPRENEN ACIDO 4-(4-(3-(4-CLORO-3-
TRIFLUOROMETIL-FENIL)-UREIDO)-3-FLUORO-FEROXI)-
PIRIDIN-2-CARBOXILICO PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS HIPERPROLIFERATIVOS

Clase : de la Clasificación Internacional de Niza ?

IPC : A61K31/44 A61K9/16 A61P35/00

Hecha por : BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION

De : CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS

FN 27-03-2007
(Creación, Representación Legal)

Apoderado : MAURICIO JARAMILLO

SS

Bogotá, D.C., marzo de 2007

PETITORIO

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Nº: 07-0288725-00000-0000
Fec: 2004-09-23 14:30:18 Dep. 2020 NUELENEALURES
IND 11 PATENTE
Ene. 2/0 FASE NACIONAL
ACT 411 PAT. NACIONAL Fec: 2005-03

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

☒ X

Patente de Invención

SOLICITUD DE :

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I

☐ Capítulo II

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre:

BAYER PHARMACEUTICALS
CORPORATION

Dirección:

460 Maryland Lane
West Haven, Connecticut 06516-1175 USA

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

Domicilio:

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre:

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Dirección:

CRA. 9 No. 73-24, BUJUTA COLOMBIA

Teléfono:

310 7055

Fax:

310 6657

E-Mail:

mjaramillo@poncepharm.com

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Número

80421942 TP 74335

C.S.J.

④

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre:

1. DUMAS, Jacques (Ciudadano
Estadounidense)
2. EHRLICH, Paul (Ciudadano Alemán)
3. ZULEGER, Susanne (Ciudadano
Alemán)

Dirección:

1. 98 Farmview Road,
Bethany, Connecticut 06524
Estados Unidos

2. Rockumer Strasse 4K
40489 Düsseldorf-Widders
Alemania

3. Klometstrasse 92
50931 Köln
Alemania

Domicilio:

1. Estados Unidos
2. Alemania
3. Alemania

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

⑤

PTC (86)

Solicitud internacional No. PCT/US2005/030541 Fecha 29.08.2005

Publicación Internacional No. WO2006/026500 A1 Fecha 09.03.2006

⑥

TÍTULO (54)

NUEVAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN ÁCIDO 4-{4-[3-(4-CLORO-3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-
UREIDO]-3-FLUORO-FENOXI}-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS
HIPERPROLIFERATIVOS

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/44 (2006.01) / A61K 9/62 (2006.01) / A61P 35/00 (2006.01)

8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	27.08.2004	60/604,725
SI ☒ NO ☐			
9 Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

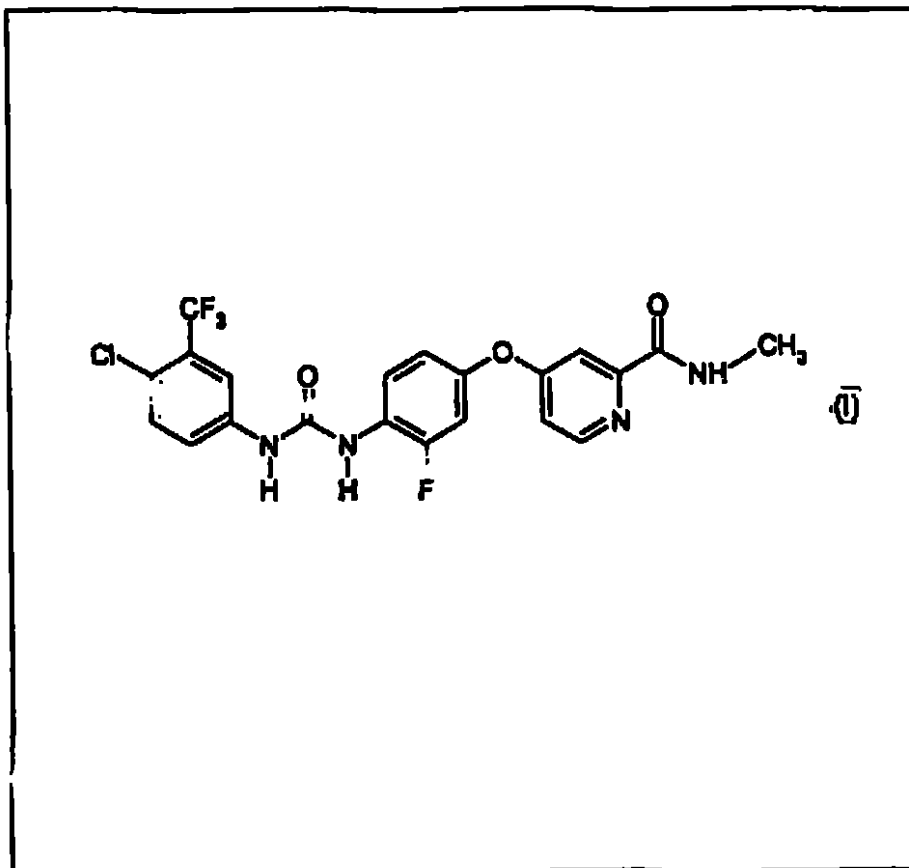
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☒ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

solicito la concesión de la patente

NOMBRE: MALR'CIO JARAMILLO CAMPUZANO

FIRMA:

C.C. 80.421.942 de Usaquén T.P. 74.555 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

PODER.	POWER OF ATTORNEY
Yo(nosotros), abajo firmado (s)/ I (we), the undersigned BAYER PHARMACEUTICALS CORPORATION Domiciliado (s) en / of 400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516-4175, USA	
Por el presente conferimos poder a	Hereby grant to
Mauricio Jaramillo Campuzano y/o Paula Samper Salazar y / o Patricia Arrázola Bustillo y/o José Luis Suárez Parra y/o Juan Carlos Torres	Mauricio Jaramillo Campuzano and/or Paula Samper Salazar and / or Patricia Arrazola Bustillo and/or José Luis Suarez Parra and/or Juan Carlos Torres
Domiciliados en Bogotá, Colombia para, obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (os) representen ante cualesquiera entidades o personas ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, denominaciones de origen, nombres de dominio, registros sanitarios, variedades vegetales Y registros de todo tipo ante el ICA (Instituto Colombiano Agrariopecuario); su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiales.	domiciled at Bogotá, Colombia, Power of Attorney to obtain protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, denominations of origin, domain names, public health registrations, vegetal varieties and all kind of registrations before the ICA (Instituto Colombiano Agrariopecuario); its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition protection to the consumer, oppositions, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, ratify acts done by representatives without a power of attorney.
Dado y firmado hoy / Given and signed this 6th day of February 2006 400 Morgan Lane West Haven CT 06516 Por/by Jeffrey M. Greenman Assistant Secretary Firma /Signature	
17 MAY 2006 PAULO MENDEZ BARAJAS NOTARIO (E)	

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
 Bogotá, D.C. **23 MAR 2005**
 Ante mí **PAULO MENDEZ GARCÍA**
 NOTARIO (EXTON) DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ
 Comparecieron *[Firma]*
[Firma]
 quienes exhibieron la C.C.
 y declararon que la(s) persona(s) que aparece(n)
 en el documento que se exhibió es (son) la(s) persona(s) que
 en el momento de otorgarlo es (son) la(s) persona(s) que
 ha comparecido en forma personal y en la
 forma debida.

17 MAY 2006
PAULO MENDEZ GARCÍA
 NOTARIO (E)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **MARIELLEN C. CHAPDELAIN**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **January 30, 2003 to January 31, 2008**

CERTIFIED

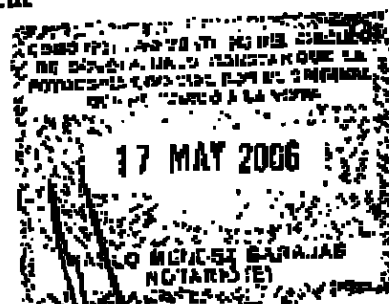
5. at Hartford, Connecticut

6. on **February 27, 2006**

7. by **SUSAN HYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2006-2550**

9. Seal :



10. Signature

Susan Hysiewicz

Secretary of the State

NOTARIAL CERTIFICATE

"I hereby certify that on 6 day of February, ²⁰⁰⁶~~2005~~ appeared before me,

Marcelle Chapdelaine Notary Public residing in New Haven, Ct USA
; Assignor(s)/Assignee(s) Jeffrey Greenman

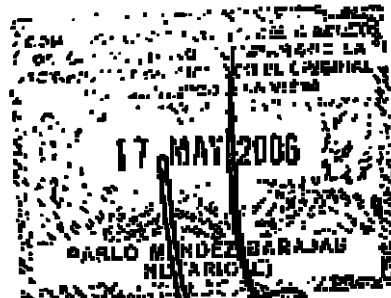
who signed the attached document marked Power of Attorney. In witness whereof I hereby authenticate the signature of said Assignor(s)/Assignee(s) by my own signature."

Marcelle Chapdelaine

(Signature)

NOTARY SEAL

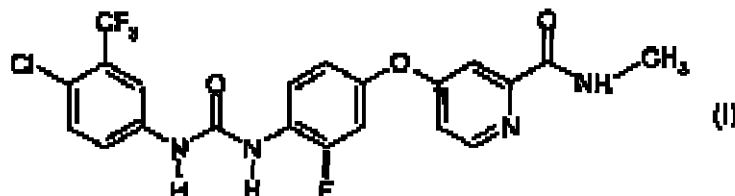
MARCELLE C. CHAPDELAINE
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES JAN 31, 2008



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT
--	---

(21) N. De solicitud: (22) fecha de solicitud: (41) prioridad (31) No. Prioridad (32) fecha (33) país: 09/04,752 / 27.06.2007 / DE	(51) Int. Cl: A61K31/44(2006.01) / A61K31/6(2006.01) / A61P35/00(2006.01) (71) Solicitante(s): RAYB PHARMACEUTICALS CORPORATION (72) Inventor(es): - DOMAS, Jacques (Ciudadano Estadounidense) - - EILF, John, Paul (Ciudadano Alemán) - ZULIGER, Susanne (Ciudadano Alemán) (74) Apoderado: MAURICIO LARAMILLO CAMPLIZANO
(85) Fecha límite último pago nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 29.08.2006 No. de solicitud PCT: 71/05/030541	(87) publicación internacional Fecha: 09.03.2006 fecha (d/m/a) N. publicación: WO 2006/026940 A1
(54) Título: NUEVAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN ACIDO 4-(4-(3-(4-CLORO-3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-UREIDO)-3-FLUORO-FENOXI)-PIRIDIN-2-CARBOXILICO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS HIPERPROLIFERATIVOS	

Resumen reivindicación(es)



La invención se relaciona con nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida del compuesto de la fórmula (I), procesos para preparar estas nuevas composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tal como cáncer, ya sea como único agente o en combinación con otras terapias.

470
IT AFFAIR

9

REPÚBLICA DE GUATEMALA
MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CALLE 17-1720000 - (MEXICO-URUGUAY)
FEC: 2007-04-23 14:00 10 LUGO 2007 KALUENALUEN
FEB. 11 PATENTED
DE LA A LA NACIONAL
KALUENALUEN PRESENTACION FORM: 52

DEPARTAMENTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

BIT : 000176099-2

IDENTIFICACION DE INCIDENTE : 07 - 23,005
FECHA : MARZO 22 DE 2007

***** DECLARACION *****

DEPOSITANTE	TIPO DE	PAIS	CATEGORIA	NO. DE	FECHA DE	VAL. DE
SENEZ PATRICIA SOCARRAS	CONTRATACION	PAIS PARAGUAY	350-00110-6	2.211193	21/03/2007	632,000.00

***** DECLARACION *****

CANT. DE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	20005-01 07 OTROS SERVICIOS DE TECNOLOGIA	70,000.00
	02 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	56,000.00
	TOTAL :	126,000.00

SON: SETENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL INCIDENTE No. _____

467
IF AFFAR

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 005176387-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT: 005176387-2 - CUCUTA - BOGOTA
Tel: 200-49-24 1934191 Lda. 2020 NUEVA REALIDAD
Cra. 51 PATENTISTA
Cra: 51B PATENTACIONAL
Avenida PRESEN JALON FORME 02

RECIBO OFICIAL DE PAGO : 07 21,205
FECHA : MARZO 13 DE 2007

FORMA DE CONFIRMACION DE PAGO

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BAJICO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. %PAG
GOMEZ PIZEN ASENCARAS	CONFIRMACION	BANCO POPULAR	050 04110-6	57703024	07/03/2007	1.100,343.00

FORMA DE CONFIRMACION DE PAGO

CANT. RECIBISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
: 50040-01-01 SOLICITABLE	05 CANTAS DE PATENTACION DE DUCHA	404,000.00
	TOTAL	404,000.00

SOY: CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

11

**NUEVAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
ÁCIDO 4-(4-(3-(4-CLORO-3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-UREIDO)-3-
FLUORO-FENOXI)-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS HIPERPROLIFERATIVOS**

Campo de la invención

Esta invención se relaciona con nuevas composiciones farmacéuticas, con los procesos para preparar dichas nuevas composiciones farmacéuticas y con su uso para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tal como cáncer, ya sea como agente único o en combinación con otras terapias.

Antecedentes de la invención

Las diarilureas constituyen una clase de inhibidores de serina-treonina quinasas, así como de inhibidores de tirosina quinasas conocidos en el arte. Las siguientes publicaciones ilustran su utilidad como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tal como cáncer:

Smith et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2775-2778.

Lowinger et al., *Clin. Cancer Res.* 2000, 6 (supl.), 335.

Lyons et al., *Endocr.-Relat. Cancer* 2001, 8, 219-225.

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

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

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

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

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

Hilger et al., *Book of Abstracts, 38th ASCO Meeting*, Orlando, FL, EE.UU., resumen 1918.

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

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

Las omega-carboxialil difenilureas se describen en las siguientes publicaciones WO 00/42012 (publicada el 20 de julio, 2000), WO 00/41698 (publicada el 20 de julio, 2000), y en las siguientes publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos.

US2002-0165384-A1, publicada el 7 de noviembre, 2002,

US2001-003447-A1, publicada el 25 de octubre, 2001,

US2001-0016659-A1, publicada el 23 de agosto, 2001,

US2002-013774-A1, publicada el 26 de septiembre, 2002, y

en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos copendientes.

09/758.547, presentada el 12 de enero, 2001,

09/889.227, presentada el 12 de julio, 2001,

09/993.647, presentada el 27 de noviembre, 2001,

10/042.203, presentada el 11 enero, 2002 y

10/071.248, presentada el 11 de febrero, 2002

En particular, se ha descubierto que la difenilurea de la fórmula I, también denominada metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-uraido]-3-(fluorofenoxi)-piridin-2-carboxílico es un potente inhibidor de raf,

VEGFR-2, p38 y PDGFR quinasas. Estas enzimas constituyen todos blancos moleculares de interés para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, incluyendo cáncer. Por ello, el compuesto de la fórmula I se usará como un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas precedentemente.

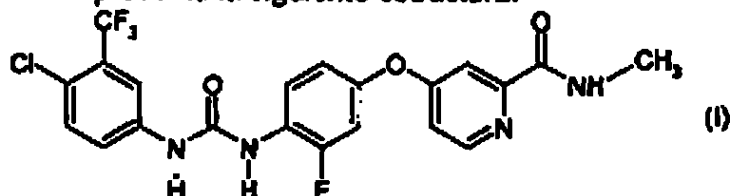
La ruta preferida de administración de la droga es por la cavidad oral. Esta ruta provee el mayor bienestar y conveniencia de dosificación. La biodisponibilidad lograda después de una administración oral es una medida de la potencial utilidad de una forma de dosificación oral de una droga. La biodisponibilidad después de la aplicación oral depende de varios factores, tal como la solubilidad del activo en un medio acuoso, la fuerza o concentración de la dosis, la disolución de la forma de dosificación, la absorción en todo el tracto gastrointestinal y el efecto de la primera pasada. Por ello, son deseables las composiciones farmacéuticas sólidas para aplicaciones orales que contienen al compuesto de la fórmula I, que dan como resultado una mejor disolución, absorción y exposición en mamíferos, una mayor variabilidad entre pacientes y una mayor eficacia general en el uso clínico.

Ahora se ha descubierto que dicha meta de una mejor disolución, una absorción superior y una mayor biodisponibilidad, así como otras necesidades, que serán evidentes para el especialista en el arte, se puede alcanzar con la presente invención, que se describirá con detalle a continuación.

Descripción de la invención

El uso de una nueva composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida del compuesto de la fórmula I proporcionará ventajas significativas en la aplicación clínica.

La fórmula I presenta la siguiente estructura:



El término "compuesto de la fórmula I", o "el compuesto de esta invención", no sólo se refiere al compuesto metil amida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico, representado en la fórmula I, sino que también se refiere a los solvatos, hidratos, sales aceptables para uso farmacéutico, o una combinación de los mismos, de dicho compuesto.

La presente invención se refiere a:

(i) nuevas composiciones farmacéuticas que contienen al compuesto de la fórmula I en la forma de una dispersión sólida, que incluye soluciones sólidas, soluciones vítreas, suspensiones vítreas, precipitaciones amorfas en un vehículo cristalino, eutécticos o monotécticos, formación de compuestos o complejos y combinaciones de los mismos.

(ii) procesos para preparar estas nuevas composiciones farmacéuticas

(iii) el uso de estas composiciones para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tal como cáncer, ya sea como único agente o en combinación con otras terapias.

De aquí en adelante, los diferentes tipos de dispersiones sólidas (soluciones sólidas, soluciones vítreas, suspensiones vítreas, precipitaciones amorfas en un vehículo cristalino, eutécticos o monotécticos, formación de compuestos o complejos y combinaciones de los mismos) se denominan en su conjunto dispersiones sólidas.

La composición farmacéutica acorde con esta invención comprende una dispersión sólida que comprende al menos el compuesto de la fórmula I y una matriz aceptable para uso farmacéutico.

El término "matriz" o "agentes de matriz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a excipientes poliméricos, excipientes no poliméricos y combinaciones de los mismos, capaces de disolver o dispersar el compuesto de la fórmula I.

Un aspecto de la invención que es de particular interés es una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida, cuya matriz comprende un polímero aceptable para uso farmacéutico, tal como, por ejemplo, polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona/vinilacetato, crospovidona, polialquilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol), óxido de polietileno, poloxámero, hidroxialquilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa), hidroxialquilmetilcelulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, succinatos de celulosa (por ejemplo, acetato-succinato de celulosa e hidroxipropilmetilacetato-succinato de celulosa), ftalatos de celulosa (por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa e ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), poli-metacrilatos (por ejemplo, los tipos de Eudragit®), polihidroxialquil-acrilatos, polihidroxialquilmetacrilatos, poli-acrilatos, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, copolímero de alcohol vinílico/acetato de vinilo, goma xantán, galactomananosa, carragenina, quitosán, quitina, ácido alginico y sales del mismo, poliláctidos, dextrinas, almidón y derivados del almidón, proteínas y combinaciones de los mismos.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que

comprende una dispersión sólida, donde la matriz comprende un azúcar y/o un alcohol de azúcar y/o ciclodextrina, tal como, por ejemplo sacarosa, lactosa, fructosa, maltosa, rafinosa, sorbitol, lactitol, manitol, maltitol, eritritol, treitol, adonitol, arabitol, xilitol, dulcitol, inositol, trehalosa, isomaltosa, inulina, maltodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter de ciclodextrina o combinaciones de los mismos.

Otros excipientes adecuados que son de utilidad en la formación de la matriz de la dispersión sólida incluyen, a modo de ejemplo, alcoholes, ácidos orgánicos, bases orgánicas, sales, aminoácidos, péptidos, fosfolípidos, lípidos (por ejemplo mono, di y triglicéridos), ácidos grasos, alcoholes grasos, ceras, ésteres de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, glicéridos poliglicolizados, ésteres de sacarosa, urea y combinaciones de los mismos.

La dispersión sólida del compuesto de la fórmula I en la matriz puede contener determinados ingredientes adicionales aceptables para uso farmacéutico, tal como vehículos, agentes tensioactivos, rellenos, desintegrantes, adsorbentes, inhibidores de recristalización, plastificantes, agentes de circulación, antiespumantes, antioxidantes, antiadhesivos, modificadores del pH, deslizantes y lubricantes.

Un vehículo acorde con esta invención es un excipiente que se cargará con una mezcla, que comprende al menos el agente de matriz y el compuesto de esta invención, durante el proceso de elaboración de la dispersión sólida, por ejemplo, mediante extrusión de fusión en caliente, recubrimiento de fusión en caliente, granulación por pulverización, congelación, procesos de evaporación de solventes (por ejemplo formación por capas, recubrimiento,

granulación) y así volverse una parte integral de la dispersión sólida.

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

En otra realización preferida, se utiliza al menos un miembro del grupo formado por polivinilpirrolidona, copovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol y óxido de polietileno como agente de matriz en la dispersión sólida.

En otra realización preferida se usa polivinilpirrolidona como agente de matriz.

Una realización de particular interés comprende al compuesto de la fórmula I (calculado como base libre de solvente) y polivinilpirrolidona a una relación ponderal entre 1:0,5 y 1:20.

Otra realización preferida comprende hidroxipropilcelulosa como agente de matriz.

Una realización de particular interés comprende al compuesto de la fórmula I (calculado como base libre de solvente) a hidroxipropilcelulosa a una relación ponderal entre 1:0,5 y 1:20.

Otro aspecto de la invención que es de particular interés son las dispersiones sólidas que contienen croscarmellosa sódica, almidón glicolado de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC), almidón, celulosa microcristalina o una combinación de los mismos como vehículo o desintegrante.

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

En otra realización preferida, la dispersión sólida comprende

polivinilpirrolidona y almidón glicolado de sodio.

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

En otra realización preferida, la dispersión sólida comprende hidroxipropilcelulosa y croscarmellosa sódica.

En aún otra realización preferida, la dispersión sólida comprende hidroxipropilcelulosa y al menos un excipiente, que es un azúcar, alcohol de azúcar, ciclodextrina.

La dispersión sólida de la invención se prepara de acuerdo con métodos conocidos en el arte de la elaboración de dispersiones sólidas, tal como la tecnología de fusión, extrusión por fusión en caliente, recubrimiento por fusión en caliente, granulación por pulverización, congelación, evaporación de solventes (por ejemplo secado por congelamiento, secado por aspersion, secado por vacío, formación de capas de polvos, gránulos o pellets y granulación en lecho fluido), coprecipitación, tecnología de fluidos supercríticos y el método de rotación electrostática.

Las técnicas de extrusión de fusión en caliente o evaporación de solventes constituyen los procesos preferidos para la preparación de las formulaciones de dispersiones sólidas de esta invención.

El solvente adecuado para la elaboración de dispersiones sólidas mediante procesos de evaporación de solventes, tal como secado por aspersion, separación por capas y granulación en lecho fluido, puede ser cualquier compuesto, en el cual se pueda disolver el compuesto de la fórmula I. Los solventes preferidos incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil

cetona y metil isobutil cetona), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y acetato de propilo) y otros varios solventes, tal como acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo, hexano, tolueno, tetrahidrofurano, éteres cíclicos y 1,1,1-tricloroetano. También se pueden usar solventes de menor volatilidad, tal como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. Se pueden utilizar asimismo mezclas de solventes, tal como 20% de etanol y 80% de acetona, así como mezclas con agua siempre y cuando la droga y, si fuera necesario, el agente de matriz sean suficientemente solubles como para permitir que tenga lugar el proceso.

En una realización preferida el solvente utilizado para la elaboración de la dispersión sólida comprende metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o acetona.

En una realización preferida, se usa una mezcla de etanol y acetona como solvente para la preparación de la dispersión sólida.

Un aspecto de la invención que es de particular interés es una composición, donde la dispersión sólida es sustancialmente homogénea.

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

Esta composición farmacéutica se usará para obtener el efecto farmacológico deseado por administración oral a un paciente que lo necesita, y será ventajosa para una formulación convencional en términos de liberación de la droga, biodisponibilidad, variabilidad entre pacientes y/o eficacia en mamíferos. Un paciente, a los efectos de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la afección o enfermedad particular, incluyendo un tratamiento profiláctico.

Para la administración oral, la dispersión sólida descrita en la presente se puede formular en preparaciones sólidas o líquidas, tal como en polvo, gránulos, pelets, tabletas, cápsulas, grageas, tabletas masticables, tabletas efervescentes, tabletas dispersables, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos en el arte de la elaboración de composiciones farmacéuticas. Para este propósito, la dispersión sólida puede ser conformada con excipientes convencionales, por ejemplo aglutinantes, rellenos, lubricantes, desintegrantes, solventes, agentes tensioactivos, emulsionantes, espesantes y estabilizadores, deslizantes y lubricantes, materiales de recubrimiento, así como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Se considera que el especialista en el arte, utilizando la información precedente, puede emplear la presente invención en su máxima extensión. La formulación oral del compuesto de la fórmula I se refiere a un amplio rango de dosificaciones, tal como 1 mg, 10 mg, 100 mg o aún 1 g de dosificación diaria y mayores. Esto se puede lograr, por ejemplo, modificando la composición y el tamaño de la tableta o cápsula, y/o administrando múltiples tabletas o cápsulas por día al paciente que lo necesita. Como alternativa, la formulación de la dispersión sólida también se puede conformar en dosis en formas tales como polvos, gránulos, tabletas masticables, efervescentes o dispersables, o mediante dispersiones de cualquier formulación sólida adecuada en un líquido adecuado antes de su uso, por ejemplo si el régimen de dosificación óptimo ya no era coherente con un tamaño de tableta o cápsula viable.

Método de tratamiento de trastornos hiperproliferativos

La presente invención también se relaciona con un método para usar

una nueva composición farmacéutica oral del compuesto de la fórmula I para tratar trastornos hiperproliferativos en mamíferos, incluyendo cáncer. Este método comprende la administración de una composición farmacéutica en la forma de una dispersión sólida a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, en una cantidad que sea eficaz para tratar el trastorno. El término "trastornos hiperproliferativos" y/o "cáncer" no sólo se refiere a tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de los órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, ocular, de hígado, de piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y las metástasis distantes de los mismos, sino que también incluye linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, en un sentido no limitativo, carcinoma invasivo de ductos, carcinoma invasivo lobular, carcinoma de ductos *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Los ejemplos de tipos de cáncer del tracto respiratorio incluyen, en un sentido no limitativo, carcinoma de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de tipos de cáncer de cerebro incluyen, en un sentido no limitativo, glioma del tallo cerebral e hipofisiario, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodérmicos y de la pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, en un sentido no limitativo, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, en un sentido no limitativo, cáncer de endometrio, cervical, de ovario, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, en un sentido no limitativo, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vejiga, gástrico, pancreático, rectal, del Intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, de penis, de riñón, de la pelvis renal, de uréter y uretral.

Los tipos de cáncer oculares incluyen, en un sentido no limitativo, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cáncer de hígado incluyen, en un sentido no limitativo, carcinoma hepatocelular (carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de los ductos biliares intrahepáticos) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los tipos de cáncer de piel incluyen, en un sentido no limitativo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanomas malignos, cáncer de piel de células de Merkel y cáncer de piel no melanómico.

Los tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, en un sentido no limitativo, cáncer laríngeo / hipofaríngeo / nasofaríngeo / orofaríngeo y de labios y de la cavidad oral.

Los linfomas incluyen, en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, en un sentido no limitativo, sarcoma de tejidos blandos, fibrosarcoma, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfomasarcoma y rhabdomiomasarcoma.

Las leucemias incluyen, en un sentido no limitativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia

mielogénica crónica y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos están bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, tales como caninos y felinos, y pueden ser tratados con la administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La cantidad total de ingrediente activo (compuesto de la fórmula I) que se puede administrar por la ruta oral de la composición farmacéutica de la presente invención varía generalmente en un en un rango que comprende entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidos para evaluar compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las afecciones identificadas precedentemente en mamíferos, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se utilizan para tratar dichas afecciones, los especialistas en el arte pueden determinar fácilmente la dosificación eficaz de las composiciones farmacéuticas de esta invención. La cantidad de ingrediente activo administrado puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo y el tiempo de administración, el período de tratamiento, la edad, el sexo y el estado general del paciente tratado, la naturaleza y la extensión de la afección tratada, el índice metabólico y la excreción de la droga, las combinaciones de drogas potenciales y las interacciones droga-droga, y semejantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden

administrarse como único agente o en combinación con una o más terapias adicionales donde la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, se pueden combinar con agentes citotóxicos, inhibidores de la transducción de señales o con otros agentes o terapias anticancerosas, así como con mezclas y combinaciones de los mismos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con agentes anticancerosos citotóxicos. Los ejemplos de dichos agentes se pueden consultar en la 11^a Edición del *Merck Index* (1996). Estos agentes incluyen, en un sentido no limitativo, asparaginasa, bleomicina, carboplatina, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecano, leucovorina, lomustina, medroretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecano, vinblastina, vincristina y vindesina.

Otras drogas citotóxicas adecuadas para su uso con las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, en un sentido no limitativo, aquellos compuestos conocidos por su uso en el tratamiento de enfermedades neoplásicas citadas en *Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Novena Edición, 1996, McGraw-Hill). Estos agentes incluyen, en un sentido no limitativo, aminogluteimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina, cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodeoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodeoxiuridina, 5-

fluorodeoxiuridina monofosfato, fosfato de fludarabina, fluoximesterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona; idarubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotane, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenopósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelanina, uridina y vinorelbina.

Otros agentes anticancerosos citotóxicos adecuados para su uso en combinación con las composiciones de la invención también incluyen los principios citotóxicos descubiertos recientemente tales como oxaliplatino, gemcitabina, capecitabina, epotilona y sus derivados naturales o sintéticos, temozolomida (Quinn et al., *J. Clin. Oncology* 2003, 21(4), 646-651), tositumomab (Bexxar), trabectedina (Vidal et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3181) y los inhibidores de la proteína quinesina del huso Eg5 (Wood et al., *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001, 1, 370-377).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señales. De particular interés son los inhibidores de la transducción de señales dirigidos contra la familia EGFR, tal como EGFR, HER-2 y HER-4 (Raymond et al., *Drugs* 2000, 60 (Supl. 1), 15-23; Harari et al., *Oncogene* 2000, 19 (53), 6102-6114), y los ligandos respectivos de los mismos. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, en un sentido no limitativo, terapias con anticuerpos tales como Herceptina (trastuzumab), Erbitux (cetuximab) y pertuzumab. Los ejemplos de dichas terapias también incluyen, en un sentido no limitativo, inhibidores de pequeñas moléculas de quinasas tales como ZD-1839/ressa

(Baselga et al., *Drugs* 2000, 60 (Supl. 1), 33-40), OSI-774/Tarceva (Pollack et al. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1999, 291(2), 739-748), CI-1033 (Bridges, *Curr. Med. Chem.* 1999, 6, 825-843), GW-2016 (Lackey et al., 92nd AACR Meeting, Nueva Orleans, 24-28 de marzo, 2001, resumen 4582), CP-724,714 (Jani et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3122), AEE-788 (Baselga et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2005, 24, resumen 3028), HKI-272 (Rabindran et al., *Cancer Res.* 2004, 64, 3958-3965) y EKB-569 (Greenberger et al., 11th NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Ámsterdam, 7-10 de noviembre, 2000, resumen 388).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con otros inhibidores de la transducción de señales dirigidos contra quinasas de receptores de las familias de dominios quinasa divididos (VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms y semejantes) y los ligandos respectivos de los mismos. Estos agentes incluyen, en un sentido no limitativo, anticuerpos tal como Avastina (bevacizumab). Estos agentes también incluyen, en un sentido no limitativo, inhibidores de pequeñas moléculas tales como STI-571/Gleevec (Zvelebll, *Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs* 2000, 2(1), 74-82), PTK-787 (Wood et al., *Cancer Res.* 2000, 60(6), 2178-2189), SU-11248 (Demetri et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3001), ZD-6474 (Hennequin et al., 92nd AACR Meeting, Nueva Orleans, 24-28 de marzo, 2001, resumen 3152), AG-13736 (Herbst et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 16 (supl. 1), resumen C253), KRN-951 (Taguchi et al., 95th AACR Meeting, Orlando, FL, 2004, resumen 2575), CP-547,632 (Beebe et al., *Cancer Res.* 2003, 63, 7301-

7309), CP-673,451 (Roberts et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 3989), CHIR-258 (Lee et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 2130), MLN-518 (Shen et al., *Blood* 2003, 102, 11, resumen 476), AMG-706 (Herbst et al., *Eur. J. Cancer* 2004, 2(8), resumen 151), BIBF-1120 (Mross et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2005, 24, resumen 3031), ABT-869 (Albert et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2005, 46, resumen 676) y AZD-2171 (Hennequin et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 4539).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de aurora quinasas (Mortlock et al., *Curr. Topics Med. Chem.* 2005, 5, 199). Estos incluyen, en un sentido no limitativo, VX-680 (Harrington et al., *Nature Med.* 2004, 10, 262) y PHA-680632 (Fancelli et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2005, 46, resumen LB-113).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de bcr-abl y/o src. Estos incluyen, en un sentido no limitativo, AZD-0530 (Gallagher et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2005, 46, resumen 3972), AMN-107 y BMS-354825 (O'Hare et al., *Cancer Res.* 2005, 65(11), 4500).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de la vía de transducción Raf/MEK/ERK (Avruch et al., *Recent Prog. Horm. Res.* 2001, 56, 127-155) o de la vía PKB (akt) (Lawlor et al., *J. Cell Sci.* 2001, 114, 2903-2910). Estos

Incluyen, en un sentido no limitativo, PD-325901 (Sebolt-Leopold et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 4003) y ARRY-142886 (Wallace et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 3891).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con inhibidores de la histona desacetilasa. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, en un sentido no limitativo, ácido hidroxámico suberolanilida (SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3024), LBH-589 (Beck et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3025), MS-275 (Ryan et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 2452) y FR-901228 (Piekarz et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, resumen 3028).

En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticancerosos tales como inhibidores del proteasoma e inhibidores m-TOR. Estos incluyen, en un sentido no limitativo, bortezomib (Mackay et al., *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 2004, 23, Resumen 3109) y CCI-779 (Wu et al., *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 2004, 45, resumen 3849).

En general, el uso de agentes anticancerosos citotóxicos y/o citostáticos en combinación con las composiciones farmacéuticas de la presente invención servirá para:

- (1) obtener una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un

tumor o aún para eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solos,

(2) administrar cantidades menores de los agentes provistos,

(3) proveer un protocolo de tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas nocivas que las observadas en las quimioterapias con los agentes solos y algunas otras terapias combinadas,

(4) proveer el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, en especial en seres humanos,

(5) proveer un mayor índice de respuesta entre los pacientes tratados,

(6) proveer un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos estándar,

(7) proveer un tiempo más prolongado para el avance del tumor y/o

(8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los observados con los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos donde otras combinaciones de agentes cancerosos producen efectos antagónicos.

Se considera que el especialista en el arte puede utilizar la presente invención en su máxima extensión con la información precedente y la información disponible en el arte.

Será evidente para el especialista en el arte que es posible efectuar cambios y modificaciones a esta invención sin apartarse del espíritu o alcance de la misma, tal como fue descrita en la presente.

Todas las publicaciones, solicitudes y patentes citadas precedentemente y más adelante se incorporan en este documento a modo de referencia.

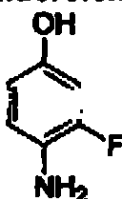
En el ejemplo 1 describe una preparación sintética del compuesto usado en esta invención. Las sales representativas del compuesto del ejemplo 1 se describen en los ejemplos 2, 3 y 4. En los ejemplos 5 a 20 se describen nuevas formulaciones de dispersiones sólidas del compuesto de la fórmula I. Los ejemplos se ofrecen a efectos de ilustrar la invención sin limitarla en modo alguno.

Ejemplos

En esta memoria descriptiva se utilizan las siguientes abreviaturas:

HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LC-MS	Espectroscopía de masa acoplada a cromatografía líquida
LC RT	tiempo de retención de cromatografía líquida
MP	punto de fusión
NMR	espectroscopía de resonancia nuclear
TLC	cromatografía en capa delgada
RT	tiempo de retención
ES	electroatomización
HRMS	espectroscopía de masa de gran resolución

Preparación de 4-amino-3-fluorofenol

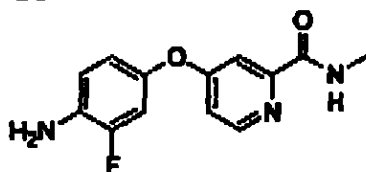


En un recipiente seco con purga de argón se agregó Pd/C 10% (80 mg) seguido de 3-fluoro-4-nitrofenol (1,2 g, 7,64 mmol) como una solución en acetato de etilo (40 ml). La mezcla se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 4 hs.

31

La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto deseado como un sólido de color tostado (940 mg, 7,39 mmol; 97% de rendimiento); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) 4,38 (s, 2H), 6,29-6,35 (m, 1H), 6,41 (dd, $J = 2,5, 12,7$, 1H), 6,52-6,62 (m, 1H), 8,76 (s, 1H).

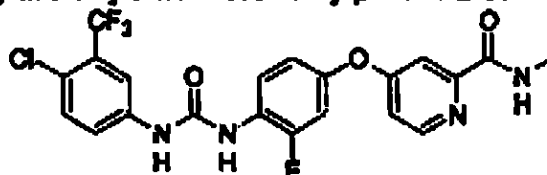
Preparación de metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico



Se trató una solución de 4-amino-3-fluorofenol (500 mg, 3,9 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6 ml) enfriada a 0 °C con *ter*-butóxido de potasio (441 mg, 3,9 mmol) y la solución marrón se dejó bajo agitación a 0 °C durante 25 min. A la mezcla se agregó 4-cloro-*N*-metil-2-piridincarboxamida (516 mg, 3,0 mmol) como una solución en dimetilacetamida (4 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 16 hs. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 30 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para obtener un aceite de color marrón rojizo. La $^1\text{H-NMR}$ indicó la presencia de dimetilacetamida residual, por lo cual el aceite se tomó en dietiléter (50 ml) y se lavó además con solución salina (5 x 30 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para obtener 950 mg del producto deseado como un sólido de color marrón rojizo, que se usó en el paso siguiente sin purificación.

Ejemplo 1: Preparación de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-

trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi)-piridin-2-carboxílico



A una solución de metilamida del ácido 4-(4-amino-3-fluorofenoxi)piridin-2-carboxílico (177 mg, 0,68 mmol) en tolueno (3 ml) se agregó isocianato de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo (150 mg, 0,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 hs. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con dietiléter. El sólido resultante se recolectó por filtración y se secó bajo vacío durante 4 hs para obtener el compuesto del título (155 mg, 0,32 mmol; 47% de rendimiento); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 2,78 (d, $J = 4,9$, 3H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 2,6$, 5,6, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,7$, 11,6, 1H), 7,39 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,60 (s, 2H), 8,07-8,18 (m, 2H), 8,50 (d, $J = 5,7$, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,74-8,80 (m, 1H), 9,50 (s, 1H); MS (HPLC/ES) 483,06 $m/z = (M + 1)$.

En Bankston et al. "A Scalable Synthesis of BAY 43-9006: A Potent Raf Kinase Inhibitor for the Treatment of Cancer" *Org. Proc. Res. Dev.* 2002, 6(6), 777-781 se describe el método de preparación de 4-cloro-*N*-metil-2-piridinocarboxamida.

Ejemplo 2: Preparación de clorhidrato de metilamida del ácido 4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi)-piridin-2-carboxílico

El compuesto del Ejemplo 1 como la base libre (2,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) y se agregó HCl/dioxano 4M (en exceso). La solución se concentró luego bajo vacío para obtener 2,32 gramos de sólidos

blancuzcos. La sal cruda se disolvió en etanol caliente (125 ml), se agregó carbón activado y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 minutos. La suspensión caliente se filtró a través de un lecho de Celite 521 y se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente. El recipiente se colocó en el congelador durante la noche. Los sólidos cristalinos fueron recolectados mediante filtración por succión, se lavaron con etanol, luego con hexano y se secaron al aire. El licor madre fue concentrado y se dejó que cristalizara (en el congelador) durante la noche. Se recolectó una segunda cosecha de sólidos y se combinó con la primera. La sal incolora se secó en un horno de vacío a 60 °C durante dos días. El rendimiento de sal clorhidrato obtenida era de 1,72 g (79%).

Punto de fusión: 215 °C

Análisis elemental:

	Calculado	Hallado
C	48,57	48,68
H	3,11	2,76
N	10,79	10,60
Cl	13,65	13,63
F	14,63	14,88

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

El compuesto del Ejemplo 1 como la base libre (2,25 g) se disolvió en etanol (100 ml) y se agregó una solución madre de ácido metansulfónico (en exceso). La solución se concentró luego bajo vacío para obtener un aceite amarillo. Se agregó etanol y se repitió la concentración, obteniéndose 2,41 g de sólidos blancuzcos. La sal cruda se disolvió en etanol caliente (~125 ml) y

luego se enfrió lentamente para que cristalice. Después de alcanzar temperatura ambiente, el recipiente se colocó en congelador durante la noche. El material cristalino incoloro se recolectó mediante filtración por succión; la torta de filtrado se lavó con etanol, luego con hexano y se secó al aire, para obtener 2,05 g de material, que se secó en un horno de vacío a 60 °C durante la noche.

Punto de fusión: 231 °C

Análisis elemental:

	Calculado	Hallado
C	45,64	45,34
H	3,31	3,08
N	9,68	9,44
Cl	6,12	6,08
F	13,13	13,42
S	5,54	5,59

Ejemplo 4: Preparación de fenilsulfonato de metilamida del ácido 4{4-[3-{4-cloro-3-trifluorometilfenil}-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico

Se suspendió el compuesto del Ejemplo 1 como la base libre (2,25 g) en etanol (50 ml) y se agregó ácido bencensulfónico (0,737 g) en etanol (50 ml). La mezcla se calentó bajo agitación vigorosa. Todo el material sólido se disolvió con lo cual se obtuvo una solución rojiza. Se dejó que la solución se enfriara hasta alcanzar temperatura ambiente y se raspó el recipiente. La formación de cristales era lenta, se encontraron algunas semillas, se agregaron a la solución y se colocaron en congelador durante la noche. Se habían

35
35

formado sólidos grisáceos-tostados en el recipiente; el material se rompió y desmenuzó y se recolectó mediante filtración por succión. Los sólidos se lavaron con etanol, luego con hexano y se secaron al aire. Producto pesado: 2,05 g, 69% de rendimiento.

Punto de fusión: 213 °C

Análisis elemental:

	Calculado	Hallado
C	50,59	50,24
H	3,30	3,60
N	8,74	8,54
F	11,86	11,79
Cl	5,53	5,63
S	5,00	5,16

Ejemplo 5: Preparación de una dispersión sólida 1+4 de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con polivinilpirrolidona.

En un vial sin tapa, se mezcló una parte del compuesto del Ejemplo 1 como la base libre con cuatro partes de polivinilpirrolidona (PVP-25/Kollidon® 25) y se disolvió en una cantidad suficiente de una mezcla 1:1 de acetona y etanol, hasta que todos los polvos están en solución. El vial sin tapa se colocó en un horno de vacío definido en 40 °C, y se dejó secar durante al menos 24-48 horas.

Ejemplo 6: Preparación de una dispersión sólida 1+3 de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con polivinilpirrolidona.

Se disolvió una parte del compuesto de la fórmula I como base y tres partes de polivinilpirrolidona (PVP 25/Kollidon® 25) en 30 partes de una mezcla 80:20 de acetona/etanol (p/p). El solvente se eliminó a 70°C usando un evaporador rotatorio de vacío. El residuo seco se separó del frasco de evaporación y se tamizó (630 µm).

Ejemplo 7: Preparación de una dispersión sólida 1+7 de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con polivinilpirrolidona.

Se disolvió una parte del compuesto de la fórmula I como base y siete partes de PVP 25 en 30 partes de una mezcla 80:20 de acetona/etanol (p/p). El solvente se eliminó a 70°C usando un evaporador rotatorio de vacío. El residuo seco se retiró del recipiente de evaporación y se tamizó (630 µm).

Ejemplo 8: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con hidroxipropilcelulosa (HPC) preparado por extrusión de fusión.

Se mezclaron dos partes del compuesto de la fórmula I como base con una parte de maltitol y siete partes de HPC-M. La mezcla se extruyó usando una extrusora de doble tornillo de laboratorio a una temperatura de 160-200 °C. El material extrudado se cortó y a continuación se molió usando un molino de impacto de laboratorio. El polvo resultante se puede usar tal como está o se puede formular por ejemplo como formulaciones para sachets, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 9: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con PVP y croscarmellosa sódica.

Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de la fórmula I como base y 1,2 kg de PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg de etanol. Esta solución se roció, usando un granulador de vacío con lecho fluido, sobre un lecho de polvo de 1,6 kg croscarmellosa sódica a una temperatura de 60-70 °C. Después de secarlo, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se puede usar tal como está o se puede formular, por ejemplo, como formulaciones para sachets, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 10: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con PVP y almidón glicolado de sodio.

Este material se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9, excepto que la solución se roció sobre un lecho de polvo de 1,6 kg de almidón glicolado de sodio de Tipo A (Explotab®)

Ejemplo 11: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con PVP y croscarmellosa sódica.

Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de la fórmula I como base y 1,6 kg de PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg de etanol. Esta solución se roció, usando un granulador de vacío con lecho fluido, sobre un lecho de polvo de 2 kg de croscarmellosa sódica a una temperatura de 60-70 °C. Después de secarlo, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se puede usar tal como está o se puede formular, por ejemplo, como formulaciones para sachets, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 12: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con

PVP, croscarmellosa sódica y celulosa microcristalina.

Este material se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 11, excepto que la solución se roció sobre un lecho de polvo que consiste de 1 kg de croscarmellosa sódica y 1 kg de celulosa microcristalina.

Ejemplo 13: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con HPC-SL y croscarmellosa sódica.

Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de la fórmula I como base y 1,6 kg de HPC-SL en 20 kg de acetona. Esta solución se roció, usando un granulador de vacío con lecho fluido, sobre un lecho de polvo de 2 kg de croscarmellosa sódica a una temperatura de 40-60 °C. Después de secarlo, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se puede usar tal como está o se puede formular, por ejemplo, como formulaciones para sachets, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 14: Dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxi}-piridin-2-carboxílico con HPC-L y croscarmellosa sódica.

Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de la fórmula I como base y 1,6 kg de HPC-L en 20 kg de acetona. Esta solución se roció, usando un granulador de vacío con lecho fluido, sobre un lecho de polvo de 2 kg de croscarmellosa sódica a una temperatura de 40-60 °C. Después de secarlo, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se puede usar tal como está o se puede formular, por ejemplo, como formulaciones para sachets, cápsulas o tabletas.

Ejemplo 15: Tabletillas que contienen una dispersión sólida de

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

El granulado del Ejemplo 11 se compactó con rodillo y se tamizó a 3 y 1 mm. A continuación, el granulado compacto se mezcló con 0,54 kg de croscarmellosa sódica, 24 g de sílice anhidra coloidal y 36 g de estearato de magnesio. Esta mezcla lista-para-prensar se comprimió con una prensa para tabletas rotatoria para obtener tabletas que contienen 20, 50 y 100 mg del compuesto de la fórmula I. Las tabletas se pueden recubrir con una película para protegerlas de la luz.

Ejemplo 16: Tabletass que contienen una dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxil}-piridin-2-carboxílico

El granulado del Ejemplo 12 se compactó con rodillo y se tamizó a 3 y 1 mm. A continuación, el granulado compacto se mezcló con 0,54 kg de croscarmellosa sódica, 24 g de sílice anhidra coloidal y 36 g de estearato de magnesio. Esta mezcla lista-para-prensar se comprimió con una prensa para tabletas rotatoria para obtener tabletas que contienen 20, 50 y 100 mg del compuesto de la fórmula I. Las tabletas se pueden recubrir con una película para protegerlas de la luz.

Ejemplo 17: Tabletass que contienen una dispersión sólida de metilamida del ácido 4{4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluorofenoxil}-piridin-2-carboxílico

Se preparó una solución de 0,4 kg del compuesto de la fórmula I como base y 1,2 kg de PVP 25 en una mezcla de 6,4 kg de acetona y 1,6 kg de etanol. Esta solución se rocío, usando un granulador de vacío con lecho fluido,

sobre un lecho de polvo que consistía de 0,8 kg de croscarmellosa sódica y 0,8 kg de celulosa microcristalina a una temperatura de 60-70 °C. Después de secarlo, el producto se tamizó (1 mm). El granulado se compactó con rodillo y se tamizó a 3 y 1 mm. A continuación, el granulado compacto se mezcló con 1,34 kg de croscarmellosa sódica, 24 g de sílice anhidra coloidal y 36 g de estearato de magnesio. Esta mezcla lista-para-prensar se comprimió con una prensa para tabletas rotatoria para obtener tabletas que contienen 20, 50 y 100 mg del compuesto de la fórmula I. Las tabletas se pueden recubrir con una película para protegerlas de la luz.

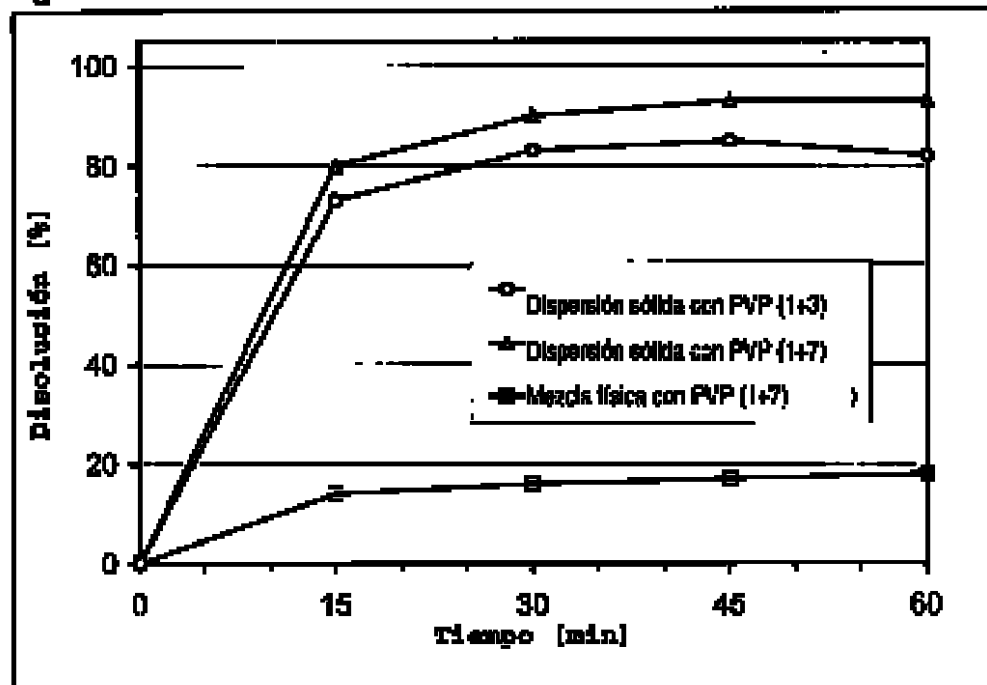
Ejemplo 18: Comparación de la disolución de la droga en las nuevas composiciones farmacéuticas y una formulación convencional del compuesto de la fórmula I.

Se estudió la disolución de la droga en las nuevas formulaciones de dispersiones sólidas de los Ejemplos 6 y 7 usando el aparato de paletas "Aparato 2" de USP 28-NF 23 (La Farmacopea de los EE.UU. USP 28 2005) a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C y una velocidad de paletas de 75 rpm. Se usó 900 ml de solución amortiguadora de acetato a pH 4,5 USP con la adición de laurilsulfato de sodio 0,1% (m/V) como agente tensioactivo como medio de disolución. En cada recipiente se introdujo una cantidad de dispersión sólida equivalente a 50 mg del compuesto de la fórmula I como base. Durante la disolución, las muestras de prueba se pasaron a través de un filtro y se determinó la cantidad de sustancia de droga disuelta mediante espectrometría UV. La cantidad de activo determinada se calculó como el % (m/m) de la dosis total (50 mg).

En la figura 1, se muestra la disolución de la droga en la dispersión

sólida de los ejemplos 6 y 7 en comparación con una mezcla física 1+7 del compuesto de la fórmula I como base con PVP 25 preparada mezclando el activo y el excipiente en un mezclador Turbula (formulación convencional).

Figura 1



Los resultados demuestran que la disolución de la droga en la mezcla física es lenta e incompleta. Debido a la baja solubilidad del activo, tan sólo se disuelve un 20% aproximadamente de la dosis de 50 mg. Sin embargo, las dispersiones sólidas muestran una disolución rápida y casi completa del activo. Aproximadamente un 90% de la dosis, equivalente a 45 mg aproximadamente del compuesto de esta invención se disuelve dentro de 1 hora, a pesar de la pobre solubilidad del activo en este medio (2,3 mg/900 ml a 37 °C). Las nuevas composiciones farmacéuticas sólidas de los ejemplos 6 y 7, que contienen al activo en una forma sustancialmente amorfa, presentan una clara supersaturación en comparación con la mezcla física de activo y PVP, y no se

observa una recristalización significativa durante al menos 1 hora. Debido a la disolución rápida, la gran capacidad para formar soluciones supersaturadas y la buena estabilidad de la solución supersaturada de las nuevas formulaciones de dispersiones sólidas de esta invención, se consideran adecuadas para lograr una mejor absorción, biodisponibilidad y eficacia en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cáncer.

Ejemplo 19: Comparación de la biodisponibilidad oral de varias formulaciones convencionales del compuesto del ejemplo 1 y la nueva composición farmacéutica del ejemplo 5.

Se administró por vía oral una sola dosis de los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 4 y 5 a cada una de tres ratas macho Wistar en ayunas (220-250 g; 6-8 semanas de vida). Los compuestos de los ejemplos 1-4 fueron administrados por gavage oral con la formulación descrita en la tabla 1. La dispersión sólida del ejemplo 5 (1,25 mg de droga en 5 mg de PVP-25) se administró en cápsulas de tamaño 9. Se administró una cápsula por rata.

Se recolectaron aproximadamente 0,4 ml de sangre completa por un catéter permanente insertada en la yugular a: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, 24 y 48 hs después de administrar la dosis. Las muestras de sangre se centrifugaron (5 min aproximadamente) con el fin de obtener plasma que luego era transferido a viales apropiadamente rotulados y se guardó congelado (-20 °C) hasta el análisis de la droga principal.

Las muestras de plasma fueron analizadas por LC/MS/MS para determinar las concentraciones de la droga principal y los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando Watson LIMS.

Tabla 1: Biodisponibilidad oral comparativa en rata para diferentes

formulaciones del compuesto de la fórmula I

Nº ejemplo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	AUC (0-Inf) (mg.h/l)	% F
1	5	0,5% tilosa en agua	17	10
1	5	0,5% NaCMC y 0,5% Tween 80 en agua	21,8	13
2	5	0,5% NaCMC y 0,5% Tween 80 en agua	12,1	7
3	5	0,5% NaCMC y 0,5% Tween 80 en agua	16,8	10
4	5	0,5% NaCMC y 0,5% Tween 80 en agua	15,8	10
5	5	Encapsulado	42,2	25

La dosis de 5 mg/kg de composición farmacéutica del ejemplo 5 significa 5 mg de droga (compuesto del ejemplo 1) por kg de peso corporal. Los valores de la biodisponibilidad relativa en rata se calculan a partir de los datos de una dosis de bolo intravenoso de 2 mg/kg en la misma cepa de ratas, usando una solución de activo en un vehículo de Cremophor RH40:etanol:agua (12,5:12,5:75). La exposición en plasma en el brazo de exposición de la suspensión en solución de tilosa 0,5% (9,9% F) refleja una droga micronizada, cristalina, con las siguientes características: 208 °C (comienzo), 211 °C (pico), ΔH = 91,4 J/g.

La composición farmacéutica basada en una dispersión sólida 1+4 del compuesto de esta invención con polivinilpirrolidona (PVP-25, ejemplo 5) provee una mejor absorción y exposición oral en rata en comparación con dos

formulaciones convencionales de la base libre y tres formulaciones convencionales de sales aceptables para uso farmacéutico del compuesto de la fórmula I.

Ejemplo 20: Comparación de la exposición de la nueva composición farmacéutica y una formulación convencional del compuesto de la fórmula I

Se administraron dosis únicas del compuesto de esta invención en la forma de una formulación convencional y una formulación nueva por vía oral mediante gavage a ratas macho ayunadas (250 g aproximadamente; 3 ratas por tiempo evaluado).

La formulación convencional era una suspensión del compuesto de la fórmula I micronizado como base en una solución acuosa de fososa 0,5%.

La nueva formulación era la dispersión sólida granulada del ejemplo 11, que se suspendió en agua antes de su administración.

Las dosis de formulación convencional de 2, 10 y 50 mg de droga/kg peso de corporal se aplicaron en un volumen de 5 ml/kg de peso corporal. Para la nueva composición del ejemplo 11, que contiene 10% del compuesto de esta invención, se administró la cantidad de 20, 100 y 500 mg de granulado/kg de peso corporal (equivalente a dosis de 2, 10 y 50 mg/kg, respectivamente) en 5 ml de agua/kg de peso corporal.

Se recolectaron aproximadamente 0,5 ml de sangre completa a través de un catéter permanente insertado en la yugular a las 0,5, 1, 2, 4, 7, 9 y 24 h después de administrar la dosis. Las muestras de sangre se centrifugaron con el fin de obtener plasma que luego fue transferido a viales apropiadamente rotulados y se guardó congelado ($< -15^{\circ}\text{C}$) hasta el análisis de la droga.

principal.

Se analizaron las concentraciones de la droga principal en las muestras de plasma mediante LC/MSMS y se calcularon los parámetros. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Comparación de la exposición en rata de diferentes formulaciones del compuesto de la fórmula I

	Suspensión del compuesto micronizado			Dispersión sólida suspendida en agua		
Dosis (mg/kg)	2	10	50	2	10	50
AUC [mg ^h /l]	4,1	13,9	30,1	9,8	48,6	152
C _{max} [mg/l]	0,34	1,11	2,24	1,00	5,28	12,7

Los datos de AUC y C_{max} revelan diferencias significativas para la exposición del activo después de la aplicación oral de la formulación convencional y nueva: la exposición obtenida después de administrar la nueva composición de esta invención es significativamente mayor en comparación con la exposición de la formulación como suspensión convencional. Las dosis de 2 y 10 mg/kg de AUC aumenta en un factor de 2,5 a 3,5 y la C_{max} aumenta en un factor de 2,9 y respectivamente 4,8 para la nueva composición de esta invención. A las dosis más altas de 50 mg/kg el incremento es aún más pronunciado: ambos valores de AUC y C_{max} de la nueva formulación son 5 veces más altos que para la suspensión convencional.

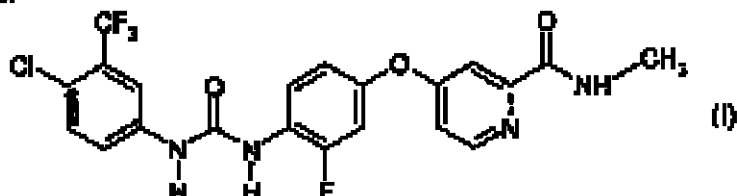
Esto demuestra que aún cuando se administran dosis altas en estudios con animales, la absorción y exposición oral mejoran significativamente con la aplicación de las nuevas composiciones de esta invención que contienen al compuesto de la fórmula I en la forma de una dispersión sólida en comparación

con las formulaciones convencionales de esta droga.

Basado en estos hallazgos se pueda considerar que este nuevo tipo de composición farmacéutica, que comprende una dispersión sólida del compuesto de la fórmula I, dará como resultado una mejor absorción y exposición, una reducción en la variabilidad entre pacientes y una eficacia general superior para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluyendo cáncer.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición, que contiene metilamida del ácido 4[4-[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureido]-3-fluoro-fenoxi]-piridin-2-carboxílico, y/o sales, hidratos, solvatos del mismo, en la forma de una dispersión sólida.
2. Una composición que comprende una dispersión sólida, que comprende al menos el compuesto de la fórmula I y una matriz aceptable para uso farmacéutico.



3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual dicha matriz comprende excipientes poliméricos o excipientes no poliméricos capaces de disolver o dispersar el compuesto de la fórmula I.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual dicha matriz comprende una combinación de excipientes poliméricos y excipientes no poliméricos capaces de disolver o dispersar el compuesto de la fórmula I.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la cual dicha matriz comprende un polímero soluble en agua.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual dicha matriz comprende al menos un polímero seleccionado del grupo formado por polivinilpirrolidona, copovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol u óxido de polietileno.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual se usa polivinilpirrolidona como agente de matriz.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual la relación

ponderal del compuesto de la fórmula I calculado como la base libre de solvente y polivinilpirrolidona comprende entre 1:0,5 y 1:20.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual se usa hidroxipropilcelulosa como agente de matriz.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la cual la relación ponderal del compuesto de la fórmula I calculado como la base libre de solvente a hidroxipropilcelulosa comprende entre 1:0,5 y 1:20.

11. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la dispersión sólida comprende croscarmellosa sódica, almidón glicolado de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, almidón, celulosa microcristalina o una combinación de los mismos.

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona y croscarmellosa sódica.

13. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona y almidón glicolado de sodio.

14. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual la dispersión sólida comprende polivinilpirrolidona, croscarmellosa sódica y celulosa microcristalina.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la cual la dispersión sólida comprende hidroxipropilcelulosa y croscarmellosa sódica.

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

17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual la dispersión sólida es sustancialmente homogénea.

18. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene el compuesto de la fórmula I en una forma sustancialmente amorfa.

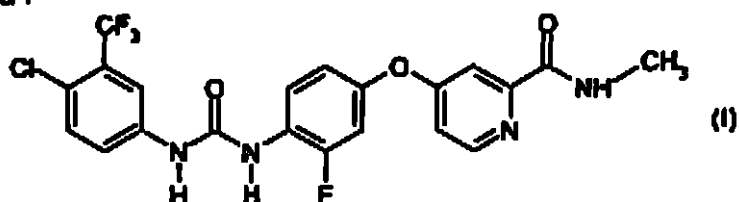
19. La composición reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es una composición farmacéutica para aplicación oral.

20. La composición reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es una composición farmacéutica en la forma de una tableta.

21. La composición reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es una composición farmacéutica en la forma de una cápsula.

22. La composición reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es una composición farmacéutica en la forma de un polvo, un granulado o sachét.

23. Un proceso para la preparación de una dispersión sólida del compuesto de la fórmula I



que comprende someter en forma conjunta al compuesto de la fórmula I y al menos un agente de matriz a extrusión del material fundido en caliente, recubrimiento por fusión en caliente, granulación por pulverización, congelación, técnicas de evaporación de solventes o una combinación de los mismos.

24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el cual la dispersión sólida se prepara por exposición del compuesto de la fórmula I y al menos un

agente de matriz a una extrusión de fusión en caliente.

25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 23, en el cual la dispersión sólida se prepara por exposición del compuesto de la fórmula I y al menos un agente de matriz a técnicas de evaporación de solventes.

26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25, en el cual el solvente comprende uno o más solventes seleccionados del grupo formado por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y acetona.

27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual se usa una mezcla de etanol y acetona como solvente.

28. El proceso reivindicado en las reivindicaciones 23 a 27, en el cual dicha dispersión sólida además es tratada en al menos un paso de procesamiento adicional, que comprende molienda, tamizado, compactación con rodillos, trituration, filtrado, mezclado o una combinación de los mismos.

29. El proceso reivindicado en las reivindicaciones 23 a 28, que comprende el paso adicional de conformar la dispersión sólida con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico para formar una mezcla y conformar esta mezcla en tabletas, cápsulas rellenas o sachets.

30. Una composición farmacéutica, que se produce con el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29.

31. Un método para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, que comprende administrar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 30 a un mamífero, incluyendo el hombre, ya sea como agente único o en combinación con otras terapias.

32. Un método para el tratamiento de cáncer, que comprende administrar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 22 y 30 a un mamífero, incluyendo el hombre, ya sea como agente único o en combinación con otras terapias.

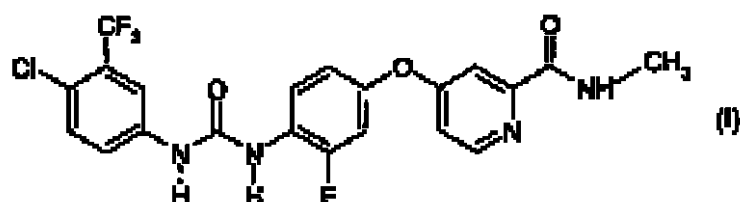
33. Un método para el tratamiento de cáncer, que comprende administrar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 30 a un mamífero, incluyendo el hombre, ya sea como agente único o en combinación con una radioterapia.

34. Un método para el tratamiento de cáncer, que comprende administrar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 30 a un paciente humano, en combinación con una terapia citotóxica.

35. Un método para el tratamiento de cáncer, que comprende administrar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y 30 a un paciente humano, en combinación con otra terapia anti-cáncer dirigida ya sea contra VEGFR, PDGFR, src, abl fit-3, EGFR, HER-2, aurora, raf, MEK, ERK, PI-3 quinasa, AKT, mTOR o HDAC.

**NUEVAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN
ÁCIDO 4-{4-[3-(4-CLORO-3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-UREIDO]-3-
FLUORO-FENOXI}-PIRIDIN-2-CARBOXÍLICO PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS HIPERPROLIFERATIVOS**

RESUMEN



La invención se relaciona con nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida del compuesto de la fórmula (I), procesos para preparar estas nuevas composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, tal como cáncer, ya sea como único agente o en combinación con otras terapias.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

(4)

MODELO DE UTILIDAD [1]

- ✓
✓
✓
✓
✓

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL [1]

- []
[]
[]
[]

COMPLETA (1)

INCOMPLETA (1

ESQUEMA DE TRAZADO [1]

- $$\left[\begin{array}{c} [\\ [\\ f \\ [\end{array} \right] \quad \left[\begin{array}{c}] \\] \\] \\] \end{array} \right]$$

COMPLETA (1

INCOMPLETA []

1

able

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

54

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
JARAMILLO CAMPUZANO MAURICIO

REFERENCIA	Radicación No.	07 28925
	Solicitud internacional	PCT/US2005/030541
	Fecha inicio fase nacional	27/03/2007
	Trámite	11
	Evento	37B
	Actuación	430
	Oficio No.	8499

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.
2. El solicitante deberá presentar debidamente el documento que acredita la representación legal de la empresa.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall 13 JUL 2007