

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 414**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2020 PCT/US2020/067560**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2021 WO21138485**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2020 E 20848921 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024 EP 4084779**

54 Título: **Composiciones de 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea**

30 Prioridad:

30.12.2019 US 201962955062 P
30.12.2019 US 201962955073 P
31.01.2020 US 202062968695 P
31.01.2020 US 202062968724 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:

DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
200 Smith Street
Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

KAUFMAN, MICHAEL, D.;
BONE, SCOTT;
BLOOM, COREY y
JORDAN, FRED

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 991 414 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de 1-(4-bromo-5-(1-etil-7-(metilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-fenilurea

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica prioridad a la U.S.S.N. 62/955073 presentada el 30 de diciembre de 2019, U.S.S.N. 62/955062 presentada el 30 de diciembre de 2019, U.S.S.N. 62/968.695 presentada el 31 de enero de 2020, y U.S.S.N. 62/968724 presentada el 31 de enero de 2020.

10

Antecedentes

c-KIT (también conocido como KIT, CD117, y receptor del factor citoblástico) es una proteína tirosina cinasa transmembrana de 145 kDa que actúa como un receptor de tipo III. El protooncogén c-KIT, situado en el cromosoma 4q 11-21, codifica el receptor c-KIT, cuyo ligando es el factor citoblástico (SCF, factor de acero, ligando kit y factor de crecimiento de mastocitos. El receptor tiene actividad de proteína tirosina cinasa y su unión al ligando SCF conduce a la autofosforilación de c-KIT y su asociación con sustratos tales como la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). La fosforilación de la tirosina mediante las proteínas tirosina quinasas es de especial importancia en la señalización celular y puede mediar señales de los principales procesos celulares, tales como proliferación, supervivencia, diferenciación, la apoptosis, unión, invasividad y migración. Los defectos en c-Kit son una causa del piebaldismo, una anomalía en el desarrollo genético autosómico dominante de la pigmentación caracterizado por manchas congénitas de piel blanca y cabello que carecen de melanocitos. Las mutaciones de aumento de función del gen c-KIT y la expresión de c-KIT fosforilado constitutivamente se encuentran en la mayoría de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y mastocitosis. De forma adicional, casi todos los seminomas/disgerminomas gonadales presentan tinción membranosa de c-KIT, y varios estudios han aclarado que algunos (10-25 %) tienen una mutación del gen c-KIT. Los defectos de c-KIT también se han asociado con tumores testiculares, incluidos los tumores de células germinales (GCT) y los tumores de células germinales testiculares (TGCT). Las mutaciones de C-KIT también se han asociado con un subconjunto de melanoma cutáneo o acral.

15

20

25

30

35

40

45

50

Se ha demostrado que las alteraciones genómicas oncogénicas de la PDGFR α cinasa o la sobreexpresión de la PDGFR α cinasa son causantes de cánceres humanos. Se ha demostrado que las mutaciones sin sentido de la cinasa PDGFR α son causantes de un subconjunto de GIST. Las mutaciones de PDGFR α son factores oncogénicos en aproximadamente el 8-10 % de los GIST. La mutación PDGFR α predominante en el exón 18 es D842V, aunque también se han descrito otras mutaciones del exón 18, incluida D846Y, N848K e Y849K, y mutaciones de inserción-delección del exón 18 (INDEL), incluidas RD841-842KI, DI842-843-IM y HDSN845-848P. De manera adicional, también se han descrito mutaciones raras en los exones 12 y 14 de PDGFR α . Las mutaciones de delección del exón 18 de PDGFR α Δ D842-H845 y Δ I843-D846 se han descrito en GIST. Se han descrito ampliaciones o mutaciones en PDGFR α en tejidos humanos de tumores malignos de la vaina de nervio periférico (MPNST). La amplificación de PDGFR α se ha descrito en múltiples lesiones cutáneas de sarcoma pleomórfico indiferenciado y en sarcoma de la íntima. La amplificación de PDGFR α se ha asociado con un subconjunto de pacientes con cáncer de pulmón. 4q12, que contiene el locus del gen PDGFR α , está amplificado en el 3-7 % de los adenocarcinomas de pulmón y 8-10 % de los carcinomas de células escamosas de pulmón. La amplificación de PDGFR α es común en astrocitomas de alto grado pediátricos y de adultos e identificó un grupo de mal pronóstico en el glioblastoma con mutación IDH1. La amplificación de PDGFR α fue frecuente en tumores pediátricos (29,3 %) y en adultos (20,9 %). Se ha descrito que la amplificación de PDGFR α aumenta con el grado y, en particular, se asocia con un pronóstico menos favorable en los GBM de novo mutantes IDH1. Se ha demostrado que el locus PDGFR α en gliomas amplificados con PDGFR α presenta un reordenamiento de delección intragénica del exón 8,9 de PDGFR α . Esta delección intragénica era común, estando presente en el 40 % de los glioblastomas multiformes (GBM) que presentan amplificación de PDGFR α . Los tumores con este reordenamiento mostraron características histológicas de oligodendroglioma, y la delección intragénica del exón 8,9 de PDGFR α mostró una actividad de tirosina cinasa constitutivamente elevada. La proteína de fusión FIP1L1-PDGFR α es oncogénica en un subconjunto de pacientes con síndrome hipereosinofílico. La fusión FIP1L1-PDGFR α también se ha identificado en la leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia y en el linfoma linfoblástico de linfocitos T.

55

60

Un inhibidor de c-KIT tal de amplio espectro y sus formulaciones, sería de alto valor terapéutico en el tratamiento de pacientes con GIST refractario y aquellos que padecen otros trastornos. Existe la necesidad de formulaciones orales que proporcionen productos significativamente estables a los pacientes. Las mutaciones, delecciones, reordenamientos y la amplificación del gen PDGFR α están asociados con varios cánceres sólidos y hematológicos. Dada la compleja función del gen PDGFR α y la utilidad potencial de los inhibidores de PDGFR α en el tratamiento de diversos cánceres sólidos y hematológicos, existe una necesidad de formulaciones orales de inhibidores con buenas propiedades terapéuticas.

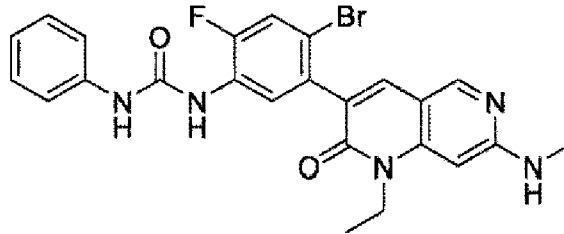
El documento US 8461179 B1 divulga la síntesis del compuesto de Fórmula (I) y su formulación para administración oral.

65

Sumario

En el presente documento se proporcionan, en parte, composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) con los aspectos de pureza y seguridad a considerar para las preparaciones farmacéuticas. Un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento tiene la siguiente estructura:

5



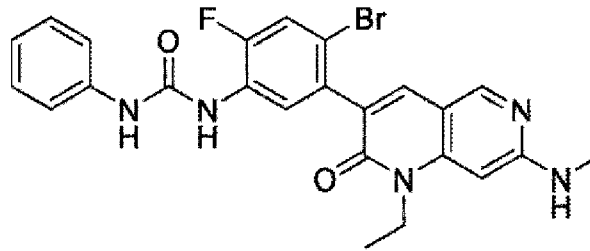
Fórmula (I)

La presente invención proporciona una dispersión sólida que comprende el compuesto representado por la Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la dispersión sólida comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) presente en la dispersión sólida. Todas las realizaciones mencionadas en el presente documento que no estén dirigidas a composiciones que comprendan dicha dispersión sólida no forman parte de la materia objeto reivindicada.

10

15

En el presente documento, se proporcionan, en parte, composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de Fórmula (I):



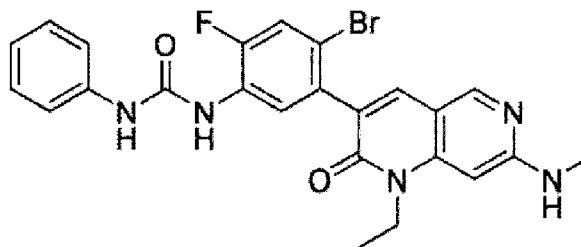
Fórmula (I)

20

y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior al 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

25

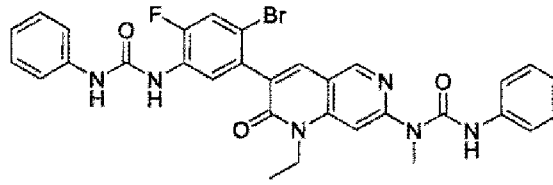
En el presente documento, se proporcionan, en parte, composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

30

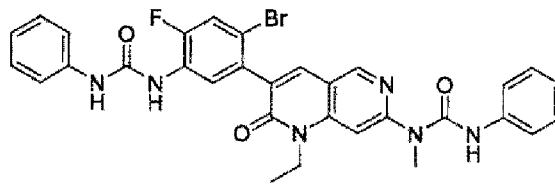
y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas y un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

cada una en una cantidad igual o inferior al 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 5 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento la dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior al 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).
- 10 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la composición tiene menos del 3 % p/p de cada uno de: 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)), anilina y difenilurea.
- 15 En una realización, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la composición tiene menos del 3 % p/p de cada uno de: 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)), un compuesto representado por la Fórmula (III):

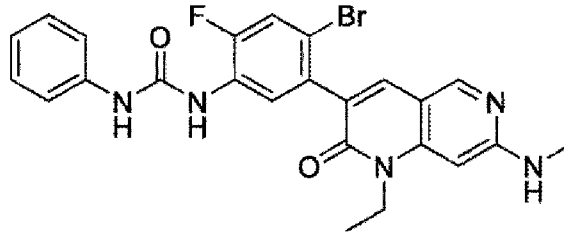


Fórmula (III)

anilina y difenilurea.

- 20
- 25 En una realización, se describe en el presente documento un compuesto sustancialmente purificado representado por la Fórmula (I) que tiene menos de aproximadamente el 3,0 % en peso de una impureza seleccionada del grupo que consiste en el compuesto de Fórmula (II), anilina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto comprende menos del 0,5 % de la impureza.
- 30 En una realización, se describe en el presente documento un compuesto sustancialmente purificado representado por la Fórmula (I) que tiene menos de aproximadamente el 3,0 % en peso de una impureza seleccionada del grupo que consiste en el compuesto de Fórmula (II), el compuesto de Fórmula (III) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el compuesto comprende menos del 0,5 % de la impureza.
- 35 En una realización, se describe en el presente documento un compuesto de alta pureza representado por el compuesto de Fórmula (I) que tiene menos de aproximadamente el 3,0 % de impurezas de sustancias anilínicas. En algunas realizaciones, el compuesto comprende menos del 0,5 % de cada una de una o más sustancias anilínicas.
- 40 En otra realización, se proporciona en el presente documento un compuesto de alta pureza representado por el compuesto de Fórmula (I) que tiene menos de aproximadamente el 0,05 % de una impureza de difenilurea.
- En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéutica que comprende la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica tiene menos de aproximadamente el 0,05 % de difenilurea.
- 45 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéutica que comprende la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica tiene menos de aproximadamente el 0,05 % de difenilurea según lo detectado por HPLC.
- 50 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéutica que comprende: a) una dispersión sólida que comprende: un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

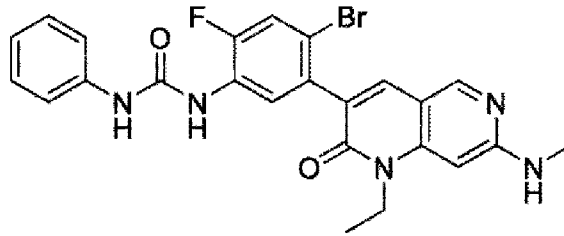
aceptable del mismo,



Fórmula (I)

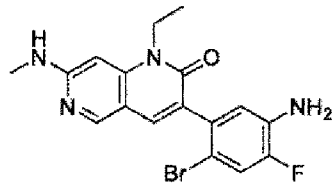
- 5 y un polímero farmacéuticamente aceptable; y b) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en donde ninguna sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso.

- 10 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéutica que comprende: a) una dispersión sólida que comprende: una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I)



Fórmula (I)

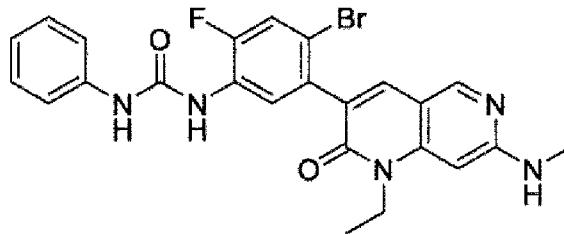
- 15 y un polímero farmacéuticamente aceptable; y b) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables; en donde cada uno de: un compuesto representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

- 20 La anilina y la difenilurea están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

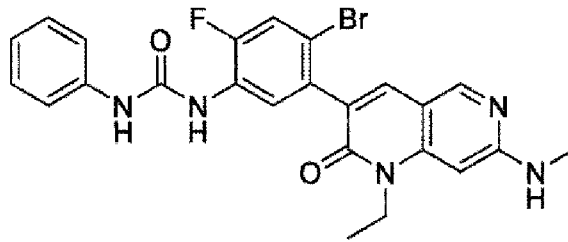
- 25 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéutica que comprende: a) una dispersión sólida que comprende: una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I)



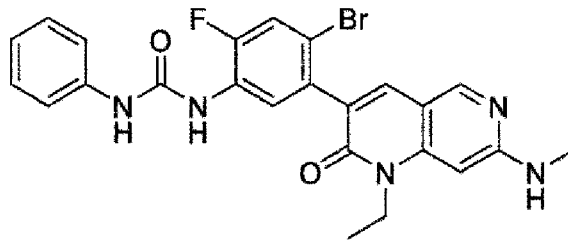
Fórmula (I)

- 30 y un polímero farmacéuticamente aceptable; y b) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables; en donde la difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

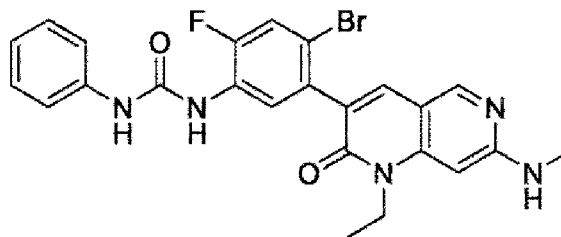
- 35 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéuticamente aceptable para una unidad de dosificación única de 50 mg de un compuesto representado por:



- 5 que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente de relleno y/o carga; y un lubricante y/o un deslizante; y una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante; en donde la difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 10 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéuticamente aceptable para suministrar por vía oral a un paciente 50 mg de un compuesto representado por:



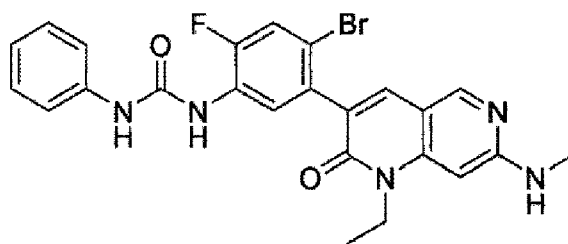
- 15 que comprende: una dispersión sólida que tiene: 50 mg del compuesto, en donde el compuesto está presente en forma amorfa; acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente de relleno, una carga y un lubricante y/o un deslizante; en donde la difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 20 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéuticamente aceptable para suministrar por vía oral 50 mg de un compuesto representado por:



- 25 que comprende:
una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto, en donde el compuesto está presente en forma amorfa, y un polímero; aproximadamente el 25-45 % en peso de un agente de relleno basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente el 25-45 % en peso de una carga basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y un deslizante y/o un lubricante; en donde la composición no tiene más de aproximadamente el 1,5 %
- 30 (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, cuando se expone al 60 % de humedad relativa a 25 °C durante 1 mes, 3 meses o 6 meses.

En el presente documento se describe, en una realización, un comprimido farmacéuticamente aceptable que tiene 50 mg de un compuesto representado por:

35



en donde el comprimido comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente el 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en el peso total del comprimido; y aproximadamente el 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; en donde la difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

- 5
- 10 En una realización, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) una dispersión sólida que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I), en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior al 3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), y un polímero farmacéuticamente aceptable; (ii) una o más cargas; (iii) un disgregante; (iv) un deslizante; y (v) un lubricante; y (b)
- 15 una mezcla extragranular que comprende: (i) un deslizante; y (ii) un lubricante. En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 5,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 4,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 2,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,7 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).
- 20
- 25

En una realización, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) aproximadamente el 33 % en peso de una dispersión sólida basado en el peso total de la composición, comprendiendo la dispersión sólida un compuesto representado por la Fórmula (I) y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente el 25 % en peso del compuesto representado por la Fórmula (I) basado en el peso total de la dispersión sólida; (ii) aproximadamente el 30 % en peso de celulosa microcristalina basado en la cantidad total de la composición; (iii) aproximadamente el 30 % en peso de lactosa monohidrato basado en la cantidad total de la composición; (iv) aproximadamente el 5 % en peso de crospovidona basado en la cantidad total de la composición; (v) aproximadamente el 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición; y (vi) aproximadamente el 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) aproximadamente el 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición; y (ii) aproximadamente el 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición.

- 30
- 35
- 40
- 45 En una realización, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) aproximadamente 200 mg de una dispersión sólida que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I), en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior al 3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la dispersión sólida comprende aproximadamente 50 mg del compuesto representado por la Fórmula (I); (ii) aproximadamente 179 mg de celulosa microcristalina; (iii) aproximadamente 179 mg de lactosa monohidrato; (iv) aproximadamente 30 mg de crospovidona; (v) aproximadamente 3 mg de dióxido de silicio; y (vi) aproximadamente 3 mg de estearato de magnesio; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) aproximadamente 3 mg de dióxido de silicio; y (ii) aproximadamente 3 mg de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 5,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 4,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 2,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,7 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad
- 50
- 55

igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

5 En una realización, en el presente documento se proporciona un comprimido que proporciona aproximadamente 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I), en donde el comprimido comprende una o más impurezas de sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior al 3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), en donde el comprimido comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) de aproximadamente 195 mg a aproximadamente 205 mg de una dispersión sólida que comprende aproximadamente 50 mg del compuesto y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) de aproximadamente 177 mg a aproximadamente 181 mg de celulosa microcristalina; (iii) de aproximadamente 177 mg a aproximadamente 181 mg de lactosa monohidrato; y (iv) de aproximadamente 28 mg a aproximadamente 32 mg de crospovidona; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de dióxido de silicio; y (ii) de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 5,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 4,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 2,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,7 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

A lo largo de la descripción, por métodos de tratamiento se entenderá una composición para su uso en dichos métodos.

30 En una realización, se proporcionan en el presente documento métodos para tratar una enfermedad causada por la actividad cinasa de c-KIT o PDGFRA, y formas oncogénicas de los mismos, en donde la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T o cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma cutáneo o melanoma no cutáneo. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma cutáneo. En algunas realizaciones, el melanoma cutáneo es un melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma acral-lentiginoso, o melanoma amelanótico y desmoplásico. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma no cutáneo (no tiene su origen en la piel). En algunas realizaciones, el melanoma no cutáneo es melanoma ocular o melanoma mucoso.

45 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de NF-1, tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de succinato deshidrogenasa (SDH), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

55 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, cáncer de pulmón, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico y síndrome hipereosinofílico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

65 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumor de células germinales asociado a KIT (p. ej., células germinales testiculares), cáncer de piel asociado a KIT, o carcinoma de células renales asociado a KIT en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita

en el presente documento.

5 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer de pene, cáncer de pene asociado a PDGFRA, cáncer de próstata, cáncer de próstata asociado a PDGFRA, cáncer de piel no melanoma asociado a PDGFRA, glioma asociado a PDGFRA, sarcoma asociado a PDGFRA, glioblastoma asociado a PDGFRA o cáncer de páncreas asociado a PDGFRA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento.

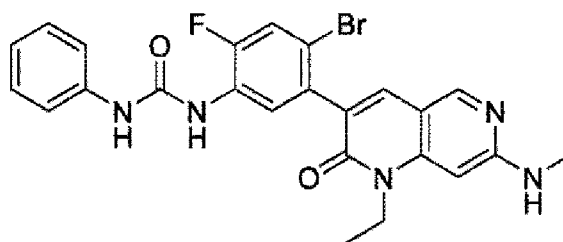
10 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad que comprende una mutación en PDGFRB seleccionada del grupo que consiste en cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

15 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT o mutaciones en PDGFRA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT y mutaciones en PDGFRA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT o mutaciones en PDGFRA, que comprende mutaciones pasajeras en PDGFRB en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PGDFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma cutáneo o melanoma no cutáneo. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma cutáneo. En algunas realizaciones, el melanoma cutáneo es un melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma acral-lentiginoso, o melanoma amelanótico y desmoplásico. En algunas realizaciones, el melanoma es un melanoma no cutáneo (no tiene su origen en la piel). En algunas realizaciones, el melanoma no cutáneo es el melanoma ocular o el melanoma mucoso. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de c-KIT y/o PDGFRA y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en tumor de células germinales asociado a KIT (p. ej., células germinales testiculares), cáncer de piel asociado a KIT (p. ej., carcinoma cutáneo de células escamosas asociado a KIT, carcinoma de células de Merkel asociado a KIT, melanoma uveal, cáncer de piel no melanoma) o carcinoma de células renales asociado a KIT (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de células renales cromóforo). En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cuello uterino, cáncer de pene asociado a PDGFRA, cáncer de próstata, cáncer de próstata asociado a PDGFRA, cáncer de piel no melanoma asociado a PDGFRA, glioma asociado a PDGFRA, sarcoma asociado a PDGFRA, glioblastoma asociado a PDGFRA o cáncer de páncreas asociado a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad que comprende una mutación en PDGFRB se selecciona del grupo que consiste en cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama.

55 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un uso de una composición o comprimidos descritos en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico.

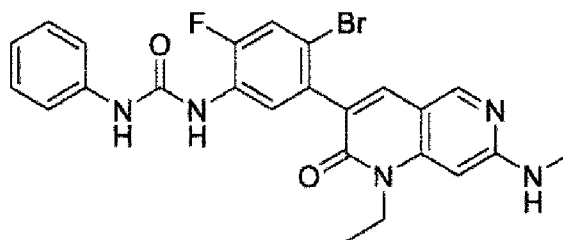
60 En otra realización, en el presente documento se describe un proceso para la preparación de la dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I)

65



Fórmula (I)

- 5 p. ej., una dispersión sólida descrita en el presente documento, comprendiendo el proceso: (a) mezclar el compuesto de Fórmula (I), un disolvente, el polímero y agua para obtener una suspensión; (b) opcionalmente agitar y/o mezclar la suspensión mientras se mantiene una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 °C; (c) calentar la suspensión para disolver las partículas suspendidas antes de su introducción en un secador por pulverización; y (d) secar por pulverización la suspensión para obtener una dispersión secada por pulverización; (e) secar la dispersión secada por pulverización; obteniendo así la dispersión sólida. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que
- 10 comprende un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

- 15 p. ej., una dispersión sólida descrita en el presente documento, se produce mediante dicho proceso.

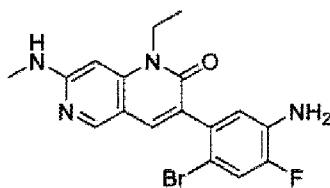
Descripción detallada

- 20 A continuación se describirán más en particular las características y otros detalles de la divulgación. Determinados términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas se recogen aquí. Estas definiciones se deben leer a la luz del resto de la divulgación y según las entiende un experto en la materia. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que normalmente entiende un experto habitual en la materia.

25 Definiciones

- Como se utiliza en el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia que puede ser beneficioso incluir en una composición con un agente activo. El término "excipiente" incluye sustancias inertes, así como excipientes funcionales que pueden dar como resultado propiedades beneficiosas de la composición. Algunos
- 30 ejemplos de excipientes incluyen, pero sin limitación, deslizantes, azúcares, lubricante, sales, tampones, grasas, cargas, agentes disgregantes, aglutinantes, tensioactivos, sustratos de gran área superficial, saborizantes, portadores, materiales de matriz, etc.

- Como se utilizan en el presente documento, las expresiones "impureza anilínica A", "impureza A", y Compuesto 2 se refieren cada uno al compuesto 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, cuya estructura es el compuesto de Fórmula (II):
- 35



Fórmula (II)

40

En algunas realizaciones, una sustancia anilínica puede ser la Impureza A.

Como se utilizan en el presente documento, las expresiones "impureza anilínica B", "impureza B" se refieren a anilina. En algunas realizaciones, una sustancia anilínica puede ser la Impureza B.

5 Como se utilizan en el presente documento, las expresiones "sustancias anilínicas", "impureza de sustancias anilínicas", "impurezas de sustancias anilínicas" se presentan solas o juntas y pueden incluir, pero sin limitación, 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (compuesto de Fórmula (II)) o anilina.

10 Como se utilizan en el presente documento, las expresiones "impurezas anilínicas", "impureza anilínica" "impureza de sustancias anilínicas", "impurezas de sustancias anilínicas" se presentan solas o juntas y pueden incluir, pero sin limitación, 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (compuesto de Fórmula (II)) o anilina.

15 Como se utilizan en el presente documento, los términos "individuo", "paciente", o "sujeto" se usan de manera intercambiable e incluyen cualquier animal, que incluye los mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, ganado porcino, ganado vacuno, oveja, caballos o primates, y lo más preferentemente, seres humanos. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos tales como un animal que necesita tratamiento veterinario, p. ej., animales domésticos (p. ej., perros, gatos y similares), animales de granja (p. ej., vacas, oveja, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas y similares).

20 Como se utilizan en el presente documento, las expresiones "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" incluyen entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica o negativa distinta cuando se administran a un animal, o a un ser humano, según sea adecuado. Para su administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir los estándares de esterilidad, pirogenicidad, y los estándares generales de seguridad y pureza según las exigencias de los estándares de la Oficina de Productos Biológicos de la FDA.

30 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la materia. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o mejoradas.

35 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se divulga en el presente documento formulado junto con uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

40 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal, (p. ej., mamífero o ser humano) que busca el investigador, veterinario, médico u otro facultativo. Los compuestos descritos en el presente documento se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar un trastorno.

45 Como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" incluye cualquier efecto, p. ej., minimizar, reducir, modular o eliminar, que da como resultado la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares.

50 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "agente activo" significa un fármaco, medicamento, producto farmacéutico, agente terapéutico, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) como se describe en la presente memoria.

55 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "formulación oral" como se usa en el presente documento, se refiere a una composición o medio usado para administrar un compuesto como se divulga en el presente documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I)) a un sujeto que lo necesite mediante administración oral. Normalmente, una formulación oral se administra por la boca, no obstante, "formulación oral", tal como se utiliza en el presente documento, pretende cubrir cualquier sustancia que se administra a un sujeto y se absorbe a través de una membrana, p. ej., una membrana mucosa, del tracto gastrointestinal, incluyendo, p. ej., la boca, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y colon. En una realización, la formulación oral es una formulación oral sólida. En una realización, la formulación oral es una formulación oral sólida que se administra a un sujeto que lo necesite por vía oral.

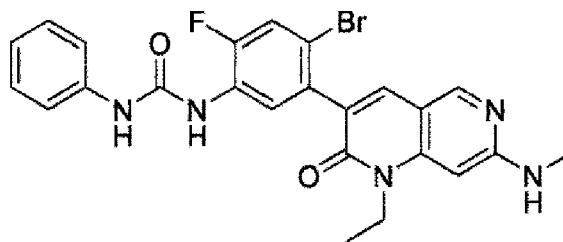
60 Una "combiterapia" es un tratamiento que incluye la administración de dos o más agentes terapéuticos, p. ej., un compuesto de fórmula I y un inhibidor de la ruta de MAPKAP, a un paciente. Los dos o más agentes terapéuticos pueden administrarse al mismo tiempo, p. ej., en composiciones farmacéuticas separadas o en la misma composición farmacéutica, o pueden administrarse en momentos diferentes. Por ejemplo, pueden administrarse simultáneamente o durante períodos de tiempo superpuestos, y/o un agente terapéutico puede administrarse antes o después de los

otros agentes terapéuticos. El tratamiento con una combiterapia incluye opcionalmente el tratamiento con un solo agente, precedido o seguido por un período de tratamiento simultáneo con ambos agentes. No obstante, se contempla que durante algún período de tiempo, cantidades eficaces de los dos o más agentes terapéuticos estén presentes dentro del paciente.

5 Todos los intervalos enumerados en el presente documento incluyen los puntos extremos, incluidos aquellos que mencionan un intervalo "entre" dos valores. Los términos "sustancialmente" y "aproximadamente" deben interpretarse como una modificación de un término o valor de manera que no sea absoluto. Esto incluye, al menos, el grado de error experimental esperado, el error de técnica y el error del instrumento para una técnica determinada utilizada para medir un valor.

Proceso

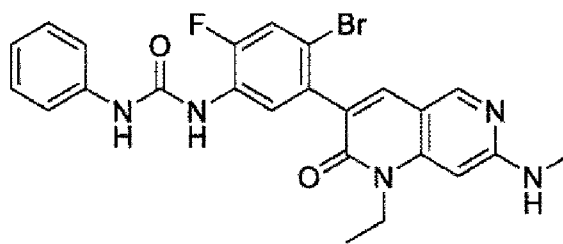
15 En un aspecto, se proporciona en el presente documento un proceso para preparar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I),

20 que tiene una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior al 3 % en peso del compuesto de Fórmula (I) que comprende:

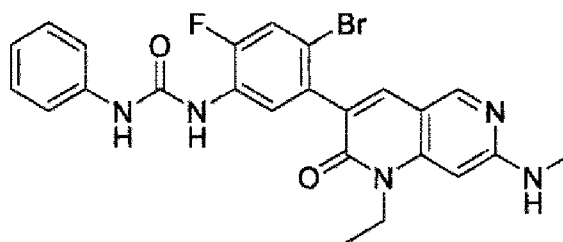
- (a) pesar y dispensar el compuesto de Fórmula (I), un disolvente, polímero y agua;
- (b) cargar y suspender el compuesto de Fórmula (I);
- 25 (c) opcionalmente agitar y mezclar la suspensión final mientras se mantiene una temperatura de aproximadamente 10-25 °C; y
- (d) pasar la suspensión resultante a través de un intercambiador de calor en línea para disolver las partículas suspendidas antes de su introducción en el secador por pulverización; y
- (e) opcionalmente secar el compuesto secado por pulverización de Fórmula (I).
- 30 (f) En otra realización, en el presente documento se describe un proceso para la preparación de la dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

35 p. ej., una dispersión sólida descrita en el presente documento, comprendiendo el proceso: (a) mezclar el compuesto de Fórmula (I), un disolvente, el polímero y agua para obtener una suspensión; (b) opcionalmente agitar y/o mezclar la suspensión mientras se mantiene una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 °C; (c) calentar la suspensión para disolver las partículas suspendidas antes de su introducción en un secador por pulverización; y (d)

40 secar por pulverización la suspensión para obtener una dispersión secada por pulverización; (e) secar la dispersión secada por pulverización; obteniendo así la dispersión sólida. En algunas realizaciones, el calentamiento comprende hacer pasar la suspensión a través de un intercambiador de calor en línea. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

p. ej., una dispersión sólida descrita en el presente documento, se produce mediante dicho proceso.

Para los fines descritos en el presente documento, un experto en la materia entendería que las sustancias anilínicas se consideran impurezas en las composiciones, composiciones farmacéuticas y dispersiones sólidas como se describe en el presente documento. La concentración de las impurezas en la composición, composición farmacéutica o dispersiones sólidas descritas en el presente documento depende de la concentración del compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, la concentración de sustancias anilínicas en la composición, composición farmacéutica o dispersión sólida de las invenciones descritas en el presente documento se esperaría en algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 5,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) presente en la composición, composición farmacéutica o dispersión sólida como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 4,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 2,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,7 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), el disolvente, el polímero y el agua se combinan y la mezcla se agita y se mezcla hasta obtener una suspensión. En algunas realizaciones, el disolvente, el agua y el polímero se combinan y agitan antes de la adición del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el disolvente y el agua se combinan y se agitan antes de la adición del polímero y el compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el disolvente y el agua se combinan y se agitan seguido de la adición del polímero, seguido de la adición del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser aproximadamente 95:5, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser de aproximadamente 90:10, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser aproximadamente 85:15, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser de aproximadamente 80:20, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser de aproximadamente 75:25, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser de aproximadamente 70:30, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser de aproximadamente 65:35, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser aproximadamente 60:40, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser de aproximadamente 55:45, seguido de la adición y disolución del polímero. En algunas realizaciones, la proporción disolvente:agua puede ser de aproximadamente 50:50, seguido de la adición y disolución del polímero.

En algunas realizaciones, el disolvente es un compuesto orgánico en el que el agente activo y el polímero son mutuamente solubles. En algunas realizaciones, el disolvente es un alcohol, cetona, éter, éster, alcano halogenado, amida, sulfona, ácido o un compuesto nitro. En algunas realizaciones, el disolvente es metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o butanol. En algunas realizaciones, el disolvente es acetona, metiletilcetona (MEK) o metilisobutilcetona (MIBK). En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de propilo. En algunas realizaciones, el disolvente es dietiléter, tetrahidrofurano (THF), 2-metil THF, 2,5-dimetil THF o 2,2,5,5-tetrametil THF. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, 1,1,1-tricloroetano, dimetil acetamida (DMA), nitrometano, ácido acético o dimetilsulfóxido (DMSO). Las mezclas de disolvente y agua son adecuadas siempre que el polímero y el compuesto de Fórmula (I) sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:acetona. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:THF. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:metanol. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:etanol.

- En algunas realizaciones, la mezcla de agua:disolvente es agua:metiletilcetona. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de agua:disolvente es agua:cloruro de metileno. En algunas realizaciones, las mezclas de disolventes son adecuadas siempre que el polímero y el compuesto de Fórmula (I) sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es metanol: acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es etanol: acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es metanol: diclorometano. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente: disolvente es etanol: diclorometano.
- En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 0-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 5-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 10-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-24 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-23 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-22 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-21 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-20 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-24 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-23 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-22 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-21 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-20 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-24 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-23 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-22 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-21 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-20 °C.
- En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-100 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-30 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-25 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-20 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-15 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-10 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 30-50 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 35-45 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 35-40 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 40-45 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 42-48 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 45-50 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 50-100 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 50-90 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 50-80 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 50-70 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 50-60 kg/h.
- En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 110-130 °C, preferentemente aproximadamente 115-125 °C, lo más preferentemente aproximadamente 116 °C, aproximadamente 117 °C, aproximadamente 118 °C, aproximadamente 119 °C, aproximadamente 120 °C, aproximadamente 121 °C, aproximadamente 122 °C, aproximadamente 123 °C, aproximadamente 124 °C, aproximadamente 125 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 15-25 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-25 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 10-100 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-90 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-80 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de

aproximadamente 20-70 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-60 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-50 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-40 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-30 °C.

En algunas realizaciones, la presión del gas envolvente de la boquilla de secado por pulverización puede ser de aproximadamente 3,5-7 kg/cm² (50-100 psig). En algunas realizaciones, el caudal de gas de secado volumétrico del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 400-500 kg/h. En algunas realizaciones, la temperatura de salida de la cámara del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 45-75 °C. En algunas realizaciones, la temperatura del condensador del secador por pulverización puede ser de aproximadamente -5 a aproximadamente -20 °C.

Después de completar el secado por pulverización, el intermedio secado por pulverización se somete a un secado por pulverización secundario opcional en un secador de vacío agitado. En algunas realizaciones, la temperatura de secado puede ser de aproximadamente 30-60 °C, preferentemente aproximadamente 35-55 °C, lo más preferentemente aproximadamente 40-50 °C. En algunas realizaciones, el tiempo de duración del secado no puede ser inferior a aproximadamente 3 horas, preferentemente no menos de aproximadamente 6 horas, no menos de aproximadamente 7 horas, no menos de aproximadamente 8 horas, no menos de aproximadamente 9 horas. En algunas realizaciones, la presión de la cámara puede ser de aproximadamente 30-60 mbar, preferentemente aproximadamente 35-55 mbar, lo más preferentemente aproximadamente 40-50 mbar.

En algunas realizaciones, el polímero puede ser iónico. En algunas realizaciones, el polímero puede ser no iónico. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en: polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialílico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, hidroxietil celulosa, metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli(metacrilato de metilo-acrilato de etilo), poli(cloruro de metacrilato de trimetilamoniometilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo) y poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metacrilato de metilo), y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialílico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, alcoholes polivinílicos que tienen al menos una parte de sus unidades repetidas en forma hidrolizada, polivinilpirrolidona, poloxámeros, o mezclas de los mismos. De acuerdo con la invención, el polímero farmacéuticamente aceptable es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

En alguna realización, la composición resultante que comprende el compuesto de Fórmula (I) comprende una o más sustancias aniónicas, cada una en una cantidad igual o inferior al 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de

Fórmula (I). Otras impurezas, que pueden incluir difenilurea, son iguales o inferiores al 0,3 % en peso basado en el peso de la Fórmula (I).

Identificación de las impurezas

5 La pureza del compuesto de Fórmula (I) puede analizarse, generalmente mediante métodos tales como a cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de gases (GC) o cromatografía de capa fina (TLC), para determinar si las impurezas están presentes en niveles adecuados para uso farmacéutico. Generalmente, las impurezas se identifican espectroscópicamente y proporcionan un pico de cromatografía en un cromatograma o como un punto en un panel de TLC.

15 Una vez que se ha asociado una posición de pico con una impureza particular, la impureza se puede identificar en una muestra en función de su posición en el cromatograma, donde la posición en el cromatograma se mide en minutos entre la inyección de la muestra en una columna y la elución de la impureza a través del detector. La posición en el cromatograma se conoce como el tiempo de retención y la relación entre los tiempos de retención se conoce como el tiempo de retención relativo.

20 Un compuesto relativamente puro puede utilizarse como un patrón de referencia. Un patrón de referencia es similar a un marcador de referencia, excepto que este último se puede utilizar no solo para detectar impurezas, sino también para cuantificar la cantidad de impurezas presentes en la muestra.

En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 4 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 2 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,75 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,75 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,70 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,65 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,60 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,55 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,50 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,45 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,40 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,35 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,30 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,25 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,20 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,15 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas, cada una de ellas juntas o por separado, están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, las impurezas anilínicas se representan por una o más impurezas anilínicas seleccionadas de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, anilina y una combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,30 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,30 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,20 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,20 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,10 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,10 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,075 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,075 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,05 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,05 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,04 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,04 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,03 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,03 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,02 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,02 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,01 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,01 %.

En otro aspecto general, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC de más de aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 96 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 97 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 98 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 99 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 99,5 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 99,8 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 99,9 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 90 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 92 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente el 94 %.

Las dispersiones del agente activo y del polímero farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento pueden prepararse mediante un proceso de secado por pulverización. Como se utiliza en el presente documento, el término "dispersión secada por pulverización" o "dispersión en polvo secada por pulverización" significa un producto de un proceso de secado por pulverización en donde el producto comprende una dispersión de al menos un agente activo y al menos un excipiente, tal como un polímero.

En el proceso de "secado por pulverización", el agente activo y uno o más polímeros se disuelven en un disolvente común. "Común" aquí significa que el disolvente, que puede ser una mezcla de compuestos, disolverá tanto el agente activo como los polímeros. Una vez disueltos tanto el agente activo como el polímero, el disolvente se elimina rápidamente por evaporación en el aparato de secado por pulverización, dando como resultado la formación de una dispersión sólida sustancialmente homogénea. En tales dispersiones, el agente activo se dispersa lo más homogéneamente posible en todo el polímero y puede considerarse como una solución sólida de agente activo dispersado en el (los) polímero(s).

El disolvente se elimina mediante el proceso de secado por pulverización. La expresión "secado por pulverización" se usa convencionalmente y se refiere ampliamente a procesos que implican romper mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización) y eliminar rápidamente el disolvente de la mezcla en un aparato de secado por pulverización donde existe una fuerte fuerza impulsora para la evaporación del disolvente de las gotitas. Los procesos de secado por pulverización y el equipo de secado por pulverización se describen generalmente en el Manual de ingenieros químicos de Perry, páginas 20-54 a 20-57 (Sexta Edición 1984). Marshall revisa más detalles sobre los procesos y equipos de secado por pulverización, "Atomization and Spray-Drying", 50 Chem. Eng. Progr. Monogr. Serie 2 (1954) y Masters, Manual de secado por pulverización (cuarta edición, 1985). De forma adicional, procesos adicionales y técnicas y equipos de secado por pulverización se describen generalmente en los documentos en los documentos US 8.343.550 y US 7.780.988. La fuerte fuerza impulsora para la evaporación del disolvente se proporciona generalmente manteniendo la presión parcial del disolvente en el aparato de secado por pulverización muy por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de secado de las gotitas. Esto se logra (1) manteniendo la presión en el aparato de secado por pulverización a un vacío parcial (p. ej., de 0,01 a 0,50 atm); o (2) mezclando las gotitas líquidas con un gas secante caliente; o (3) tanto (1) como (2). Además, una parte del calor necesario para la evaporación del disolvente se puede proporcionar calentando la solución de pulverización.

El gas de secado puede ser prácticamente cualquier gas, pero para minimizar el riesgo de incendio o explosiones debido a la ignición de vapores inflamables, y para minimizar la oxidación no deseada del agente activo, se utiliza un polímero que mejora la concentración u otros materiales en la dispersión, preferentemente un gas inerte, tal como nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. La temperatura del gas de secado en la entrada de gas del aparato es normalmente de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 300 °C. La temperatura de las partículas del producto, el gas de secado y el disolvente evaporado en la salida o en el extremo distal del cono de recogida suelen variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

Los disolventes adecuados para el proceso de secado por pulverización pueden ser cualquier compuesto orgánico en el que el agente activo y el polímero sean mutuamente solubles. El disolvente debe tener una toxicidad relativamente baja y eliminarse de la dispersión a un nivel que sea aceptable según las directrices del Comité Internacional de Armonización (ICH). La eliminación del disolvente a este nivel puede requerir una etapa de procesamiento posterior, como el secado en bandeja o el secado secundario. En algunas realizaciones, el disolvente es un alcohol, cetona, éter, éster, alcano halogenado, amida, sulfona, ácido o un compuesto nitro. En algunas realizaciones, el disolvente es metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o butanol. En algunas realizaciones, el disolvente es acetona, metiletilcetona (MEK) o metilisobutilcetona (MIBK). En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de propilo. En algunas realizaciones, el disolvente es dietiléter, tetrahidrofurano (THF), 2-metil THF, 2,5-dimetil THF o 2,2,5,5-tetrametil THF. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, 1,1,1-tricloroetano, dimetil acetamida (DMA), nitrometano, ácido acético o dimetilsulfóxido (DMSO). Las mezclas de disolvente y agua son adecuadas siempre que el polímero y el compuesto de Fórmula (I) sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:acetona. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:THF. En algunas realizaciones, la mezcla de agua:disolvente es agua:metanol. En algunas realizaciones, la mezcla de agua:disolvente es agua:etanol. En algunas realizaciones, la mezcla de agua:disolvente es agua:metiletilcetona. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de agua:disolvente es agua:cloruro de metileno. En algunas realizaciones, las mezclas de disolventes son adecuadas siempre que el polímero y el compuesto de Fórmula (I) sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente: disolvente es metanol:acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente: disolvente es etanol: acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es metanol: diclorometano. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es etanol: diclorometano.

La composición de la alimentación que contiene disolvente dependerá de la proporción deseada de entre agente activo y polímero en la dispersión y de la solubilidad del agente activo y el polímero en el disolvente. Generalmente, es deseable utilizar una concentración combinada de agente activo y polímero lo más alta posible en la alimentación que contiene disolvente, siempre que el agente activo y el polímero se disuelvan en el disolvente en el intervalo de temperatura del proceso, para reducir la cantidad total de disolvente que debe eliminarse para formar la dispersión sólida amorfa. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 0,01 % en peso a al menos aproximadamente el 20 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 0,01 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 0,1 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 1,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 2,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 3,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 4,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 5,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 6,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 7,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 8,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 9,0 % en peso. En algunas realizaciones, la alimentación que contiene disolvente tiene una concentración combinada de agente activo y polímero de al menos aproximadamente el 10,0 % en peso.

El tiempo medio de residencia de las partículas en la cámara de secado debe ser de al menos 10 segundos, preferentemente al menos 20 segundos. Normalmente, después de la solidificación, el polvo formado permanece en la cámara de secado por pulverización durante aproximadamente 5 a 60 segundos, provocando una mayor evaporación del disolvente. El contenido final de disolvente de la dispersión sólida cuando sale del secador debe ser bajo, ya que esto reduce la movilidad de las moléculas del agente activo en la dispersión, mejorando así su estabilidad.

Generalmente, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización debe ser menos de aproximadamente 10 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 9 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 8 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 7 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 6 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 4 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 3 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 2 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 1 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de acetona de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de acetona de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 0,3 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de acetona de la dispersión al salir de la cámara de secado por pulverización es inferior a aproximadamente el 0,1 % en peso. En una etapa de procesamiento posterior, tal como secado en bandeja, se puede utilizar para eliminar el disolvente hasta este nivel.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Tales composiciones o composiciones farmacéuticas, por ejemplo, pueden tener forma de un comprimido, cápsula, píldora, polvo, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, formulaciones de liberación sostenida, solución y suspensión. La composición farmacéutica puede estar en una formulación oral adecuada para la administración única de dosis precisas.

El compuesto de Fórmula (I), como se describe en el presente documento, puede formarse en una forma farmacéutica terminada. La forma farmacéutica terminada comprende una o más de una forma farmacéutica líquida, sólida o semisólida dependiendo de la vía de administración.

Los excipientes empleados en las composiciones farmacéuticas pueden impartir buenas características de flujo de polvo y compresión al material que se está comprimiendo. Las características deseables de los excipientes pueden incluir altas compresibilidades para permitir la fabricación de comprimidos fuertes con fuerzas de compresión bajas; buenas propiedades de flujo de polvo que pueden mejorar el flujo de polvo de otros excipientes en la composición; y cohesión, por ejemplo, para evitar que un comprimido se desmorone durante el procesamiento, transporte y manipulación. Estas propiedades se imparten a estos excipientes mediante etapas de pretratamiento, tales como la granulación en seco (p. ej., mediante compactación con rodillo, precompresión), granulación en húmedo, esferonización por secado por pulverización (p. ej., dispersión secada por pulverización, nanodispersiones sólidas) o cristalización (por ej., formas de sal) de una composición farmacéutica. Se pueden clasificar según el papel que desempeñan en el comprimido final. Otros excipientes que confieren características físicas a un comprimido acabado son los agentes colorantes y aromatizantes (p. ej., en el caso de los comprimidos masticables). Se describen ejemplos de excipientes, por ejemplo, en el Manual de excipientes farmacéuticos (5ª edición), editado por Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey y Sian C. Owen; Editorial: Pharmaceutical Press.

Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender un polímero farmacéuticamente aceptable. Los polímeros farmacéuticamente aceptables pueden ser iónicos o no iónicos. Los polímeros farmacéuticamente aceptables ilustrativos incluyen polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisilícico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, hidroxietil celulosa, metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli(metacrilato de metilo-acrilato de etilo), poli(cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo-metacrilato de metilo-

acrilato de etilo) y poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metacrilato de metilo) o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los polímeros farmacéuticamente aceptables se seleccionan del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, 5 polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialílico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de 10 celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

20 La composición farmacéutica proporcionada en el presente documento puede contener una o más cargas, que se añaden, por ejemplo, para aumentar el peso aparente de la mezcla, lo que da como resultado un tamaño práctico para la compresión. Las cargas que pueden usarse incluyen una o más sales de calcio, tales como fosfato de calcio dibásico y azúcares tales como lactosa, sacarosa, dextrosa, celulosa microcristalina, manitol y maltodextrina. Los ejemplos de 25 cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcar de repostería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. En algunas realizaciones, la carga es celulosa microcristalina, que puede fabricarse mediante hidrólisis controlada de alfa-celulosa. La celulosa microcristalina adecuada tendrá un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 200 nm. La celulosa microcristalina adecuada incluye Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 y Avicel PH 200, p. ej., fabricado por FMC Corporation. En 30 algunas realizaciones, la carga es lactosa.

La composición farmacéutica también puede incluir un lubricante. El término "lubricante", tal como se utiliza en el presente documento, normalmente se añade para evitar que los materiales de los comprimidos se peguen a los 35 punzones, minimizar la fricción durante la compresión del comprimido y permitir la extracción del comprimido del troquel. Ejemplos de lubricantes incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, talco, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, glicerilbehaptato, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno (p. ej., Carowax), laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, lauril estearato de magnesio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes ilustrativos incluyen estearato de calcio, estearato de magnesio y estearil fumarato de sodio. En algunas 40 realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio.

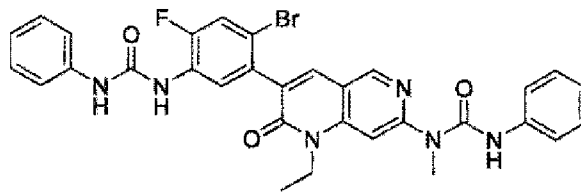
La composición farmacéutica proporcionada en el presente documento también puede contener un deslizante. El término "deslizante", tal como se utiliza en el presente documento, es una sustancia añadida a un polvo que puede 45 mejorar su fluidez, como por ejemplo reduciendo la fricción entre partículas. Los deslizantes ilustrativos incluyen, entre otros, sílices coloidales, dióxido de silicio coloidal, sílice pirógena, CAB-O-SIL[®] M-5P, AEROSIL[®], talco, Syloid[®], almidón y silicatos de aluminio y magnesio. En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio. Cabe señalar que los excipientes pueden tener múltiples funciones. En algunas realizaciones, el lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, también puede funcionar como deslizante.

50 Puede estar presente un disgregante en una cantidad necesaria para acelerar la disolución (p. ej., aumentar la velocidad de disgregación del comprimido). El término "disgregante" como se usa en el presente documento se refiere a un excipiente que puede oponerse a las fuerzas físicas de unión de las partículas en un comprimido o cápsula cuando la formulación oral se coloca en un ambiente acuoso. Los disgregantes incluyen derivados del almidón y sales de carboximetilcelulosa. Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, 55 almidones, p. ej., gicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, p. ej., polivinilpirrolidona reticulada (p. ej., Polyplasdone[™], polivinilpolipirrolidona, crospovidona), carboximetilcelulosa de calcio reticulada y carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa de sodio); y polisacáridos de soja. En algunas realizaciones, el disgregante es crospovidona (p. ej., PVP-XL).

60 En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son el compuesto de Fórmula (II) y están presentes en la 65 composición en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son el compuesto de Fórmula (II) y están presentes

5 en la composición en una cantidad inferior a de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son el compuesto de Fórmula (II) y están presentes en la composición en una cantidad inferior a de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 1 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,1 % (p/p) a aproximadamente el 0,5 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,01 % (p/p) a aproximadamente el 0,1 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona.

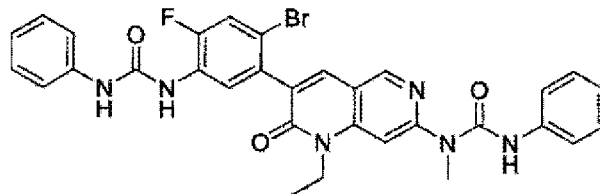
10 En algunas realizaciones, la composición comprende además menos del 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



15 **Fórmula (III)**

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

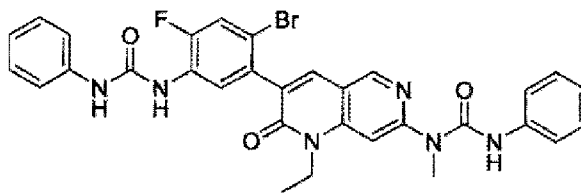
20 En algunas realizaciones, la composición comprende además menos del 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



25 **Fórmula (III)**

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

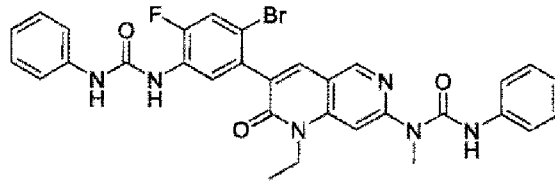
30 En algunas realizaciones, la composición comprende además menos del 1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



35 **Fórmula (III)**

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

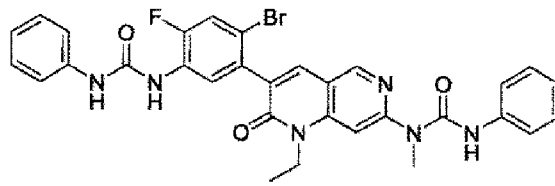
En algunas realizaciones, la composición comprende además menos de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 5 En algunas realizaciones, la composición comprende además de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



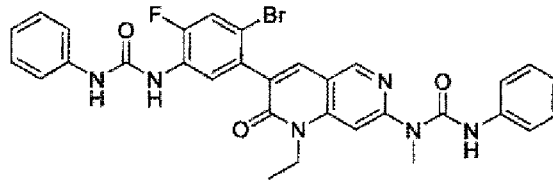
Fórmula (III)

10 basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 7 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 0,1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende menos de aproximadamente el 0,01 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

40 En otra realización, se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas y un compuesto representado por la Fórmula (III):

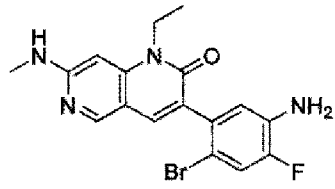
45



Fórmula (III)

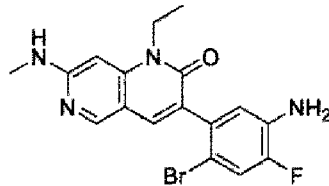
cada una en una cantidad igual o inferior al 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 5 En algunas realizaciones, la composición tiene igual o menos de aproximadamente el 0,5 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición tiene igual o menos de aproximadamente el 0,3 % en peso de sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas se seleccionan del grupo que consiste en un
10 compuesto representado por la Fórmula (II):



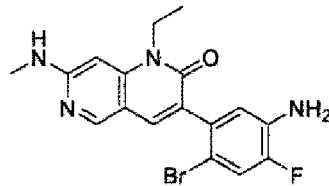
Fórmula (II)

- 15 anilina y una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son un compuesto representado por la Fórmula (II):

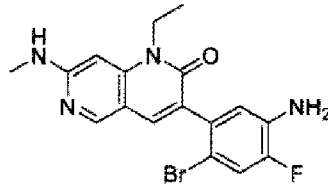


Fórmula (II)

- 20 y está presente en la composición en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son un compuesto representado por la Fórmula (II):



- 25 y está presente en la composición en una cantidad de menos de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una
30 o más sustancias anilínicas son un compuesto representado por la Fórmula (II):

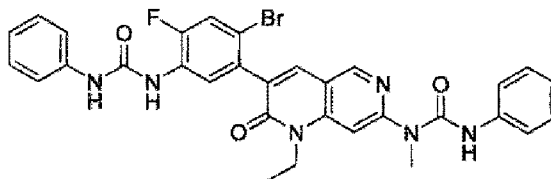


Fórmula (II)

5 y está presente en la composición en una cantidad de menos de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) está presente en la composición en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (III) está presente en la composición en una cantidad inferior a de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (III) está presente en la composición en una cantidad inferior a de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una dispersión sólida que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la dispersión sólida comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son el compuesto de Fórmula (II) y están presentes en la composición en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son el compuesto de Fórmula (II) y están presentes en la composición en una cantidad inferior a de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son el compuesto de Fórmula (II) y están presentes en la composición en una cantidad inferior a de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende menos de aproximadamente el 1 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)). En algunas realizaciones, la dispersión sólida de aproximadamente el 0,1 % (p/p) a aproximadamente el 0,5 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)). En algunas realizaciones, la dispersión sólida de aproximadamente el 0,01 % (p/p) a aproximadamente el 0,1 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)).

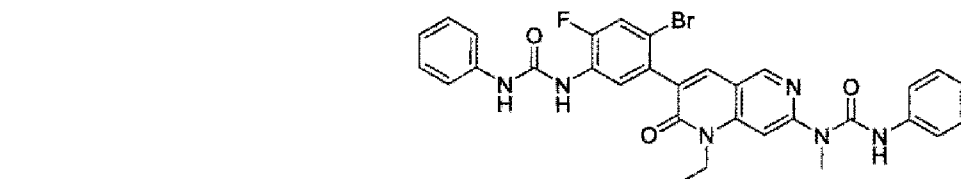
En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende además menos del 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

35 basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

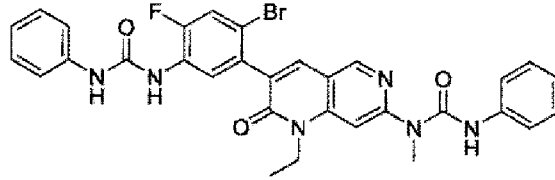
En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende además menos del 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

45 basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende además menos del 1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

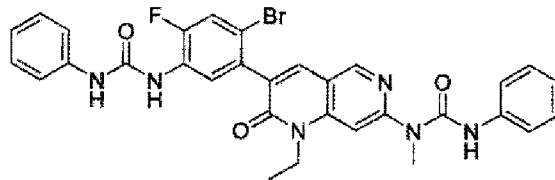


5

Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

10 En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende menos de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



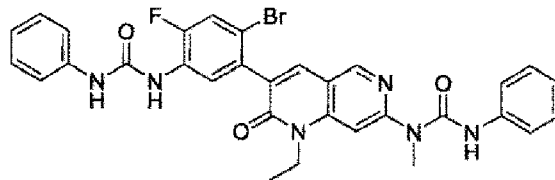
15

Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

20



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

25

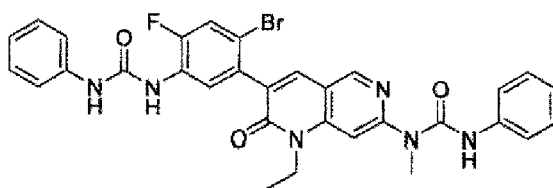
En algunas realizaciones, se describe en el presente documento una dispersión sólida que comprende un polímero y un compuesto representado por la Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la dispersión sólida comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,50 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son el compuesto de Fórmula (II) y están presentes en la composición en una cantidad inferior a aproximadamente el 0,1 % basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la una o más sustancias anilínicas son el compuesto de Fórmula (II) y están presentes en la composición en una cantidad inferior a de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la dispersión sólida de aproximadamente el 0,1 % (p/p) a aproximadamente el 0,5 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)). En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende de aproximadamente el 0,01 % (p/p) a aproximadamente el 0,1 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)).

30

35

40

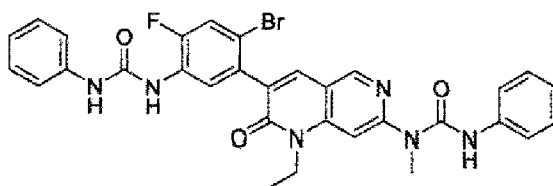
En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende además menos de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 5 En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende además de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 15 En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 %, en peso, del compuesto representado por la Fórmula (I) basado en el peso total de la dispersión sólida. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden comprender aproximadamente el 25 % en peso del compuesto representado por la Fórmula (I) basado en el peso total de la dispersión sólida.

- 20 La dispersión sólida proporcionada en el presente documento comprende, un polímero farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos,
- 25 celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de
- 30 hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2,
- 35 poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, hidroxietil celulosa, metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli(metacrilato de metilo-acrilato de etilo), poli(cloruro de metacrilato de trimetilamoniometilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo) y poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metacrilato de metilo), y mezclas de los mismos. La dispersión sólida proporcionada en el presente documento comprende, en algunas realizaciones, un polímero farmacéuticamente aceptable
- 40 seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina,
- 45 fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2,
- 50 poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, y mezclas de los mismos. De acuerdo con la invención, el polímero

farmacéuticamente aceptable en la formulación proporcionada en el presente documento es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

5 En algunas realizaciones, la dispersión sólida comprende el compuesto representado por la Fórmula (I) y el polímero farmacéuticamente aceptable en una proporción de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 10:90 o de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 20:80. En algunas realizaciones, el compuesto representado por la Fórmula (I) y el polímero farmacéuticamente aceptable pueden estar en una proporción de aproximadamente 25:75.

10 En el presente documento se proporciona también una composición farmacéutica que comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) una dispersión sólida secada por pulverización que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable; (ii) una o más cargas; (iii) un disgregante; (iv) un deslizante; y (v) un lubricante; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) un deslizante; y (ii) un lubricante.

15 En algunas realizaciones, la combinación de las mezclas intra y extragranular está en una proporción de aproximadamente 90:10 a aproximadamente 99,5:0,5. Por ejemplo, la combinación de las mezclas intra y extragranular puede estar en una proporción de aproximadamente 99:1.

20 En algunas realizaciones, la dispersión sólida de la mezcla intragranular comprende de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, o de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 30 %, o de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 30 % en peso del compuesto representado por la Fórmula (I) basado en el peso total de la dispersión sólida secada por pulverización. En algunas realizaciones, la dispersión sólida secada por pulverización puede comprender aproximadamente el 25 % en peso del compuesto representado por la Fórmula (I) basado en el peso total de la dispersión sólida secada por pulverización.

25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, hidroxietil celulosa, metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli(metacrilato de metilo-acrilato de etilo), poli(cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo) y poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metacrilato de metilo), y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un polímero farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el polímero farmacéuticamente aceptable es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

65 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el compuesto representado por la Fórmula (I) y el polímero farmacéuticamente aceptable en una proporción de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 10:90 o de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 20:80. En algunas realizaciones, el compuesto representado por la Fórmula (I) y el polímero farmacéuticamente aceptable pueden estar en una proporción de aproximadamente 25:75.

En algunas realizaciones, la mezcla intragranular de la composición farmacéutica comprende una o más cargas, en donde la cantidad total de la una o más cargas es de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 % en peso basado en el peso total de la composición farmacéutica. Una o más cargas son lactosa, maltodextrina, manitol, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, ésteres de sacarosa, o hidratos de los mismos. En algunas realizaciones, la mezcla intragranular comprende dos cargas. Cuando la mezcla intragranular comprende dos cargas, cada carga puede estar presente independientemente en una cantidad de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, p. ej., aproximadamente el 33 %, en peso, basado en el peso total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, una carga puede ser celulosa microcristalina y la otra carga puede ser lactosa monohidrato.

En algunas realizaciones, la mezcla intragranular de la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 10 % en peso, p. ej., aproximadamente el 5 %, del disgregante basado en el peso total de la composición farmacéutica. El disgregante es crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina o almidón pregelatinizado. En algunas realizaciones, el disgregante en la mezcla intragranular puede ser crospovidona.

En algunas realizaciones, el deslizante de la mezcla intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 %, p. ej., aproximadamente el 0,5 %, basado en el peso total de la composición farmacéutica. Por ejemplo, el deslizante de la mezcla intragranular puede ser dióxido de silicio.

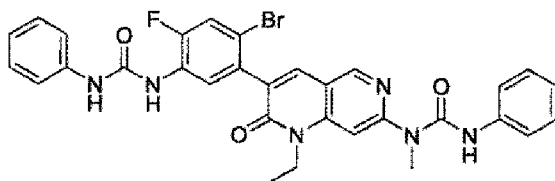
En algunas realizaciones, el deslizante de la mezcla extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 %, p. ej., aproximadamente el 0,5 %, basado en el peso total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el deslizante de la mezcla extragranular puede ser dióxido de silicio.

En algunas realizaciones, el lubricante de la mezcla intragranular está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 %, p. ej., aproximadamente el 0,5 %, basado en el peso total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el lubricante de la mezcla intragranular es estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de cinc, talco, celulosa microcristalina o ésteres de sacarosa. Por ejemplo, el lubricante de la mezcla intragranular puede ser estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, el lubricante de la mezcla extragranular está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 1 %, p. ej., aproximadamente el 0,5 %, basado en el peso total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el lubricante de la mezcla extragranular es estearato de magnesio, estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de cinc, talco, celulosa microcristalina o ésteres de sacarosa. Como ejemplo, el lubricante de la mezcla extragranular puede ser estearato de magnesio.

En algunas realizaciones, la composición comprende menos de o igual a aproximadamente el 10 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de o igual a aproximadamente el 7 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de o igual a aproximadamente el 5 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de o igual a aproximadamente el 3 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 10 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 7 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 5 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 3 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 2 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 1 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



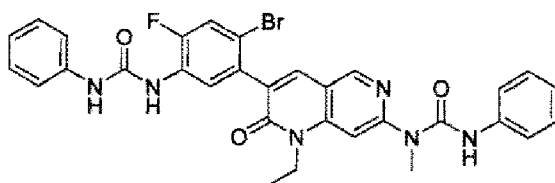
Fórmula (III)

5

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 7 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

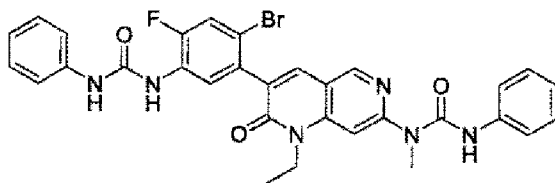
10



Fórmula (III)

15 basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



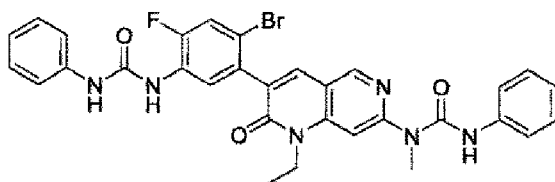
Fórmula (III)

20

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

25



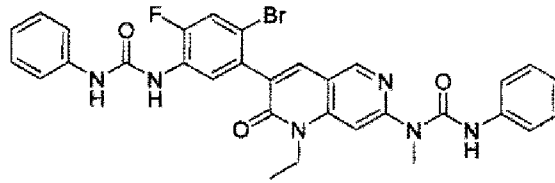
Fórmula (III)

30

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

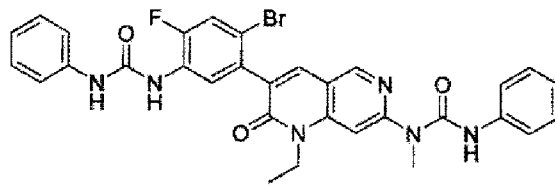
35



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

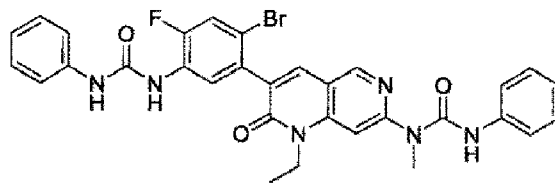
- 5 En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 10
15 En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

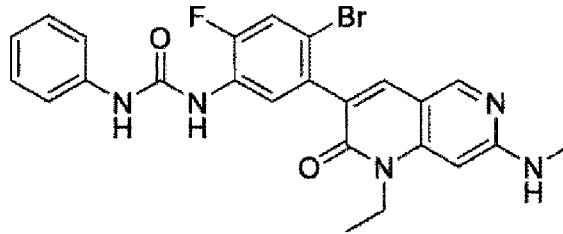
20 basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende:
- 25 (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) aproximadamente el 33 % en peso de una dispersión sólida secada por pulverización basado en el peso total de la composición farmacéutica, comprendiendo la dispersión sólida secada por pulverización un compuesto representado por la Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la dispersión sólida secada por pulverización comprende aproximadamente el 25 % en peso del compuesto representado por la Fórmula (I) basado en el peso total de la dispersión sólida secada por pulverización; (ii) aproximadamente el 30 % en peso de celulosa microcristalina basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; (iii) aproximadamente el 30 % en peso de lactosa monohidrato basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; (iv) aproximadamente el 5 % en peso de crospovidona basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; (v) aproximadamente el 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y (vi) aproximadamente el 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) aproximadamente el 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y (ii) aproximadamente el 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica.

- En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende:
- 40 (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) aproximadamente 200 mg de una dispersión sólida secada por pulverización que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I) y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la dispersión sólida secada por pulverización comprende aproximadamente 50 mg del compuesto representado por la Fórmula (I); (ii) aproximadamente 179 mg de celulosa microcristalina; (iii) aproximadamente 179 mg de lactosa monohidrato; (iv) aproximadamente 30 mg de crospovidona; (v) aproximadamente 3 mg de dióxido de silicio; y (vi) aproximadamente 3 mg de estearato de magnesio; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) aproximadamente 3 mg de dióxido de silicio; y (ii) aproximadamente 3 mg de

estearato de magnesio.

5 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéutica que comprende: a) una dispersión sólida que comprende: un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



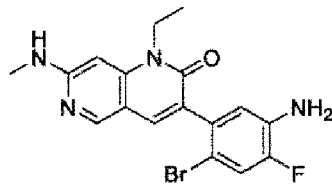
Fórmula (I)

10 y un polímero farmacéuticamente aceptable; y b) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en donde ninguna sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso.

15 En algunas realizaciones, la sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso total del compuesto de Fórmula (I) presente en la composición.

En algunas realizaciones, la sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,3 % en peso basado en el peso total del compuesto de Fórmula (I) presente en la composición.

20 En algunas realizaciones, la sustancia anilínica es una de: el compuesto de Fórmula (II)

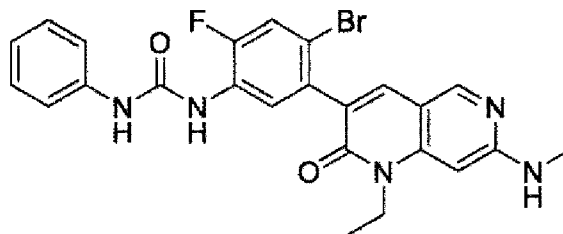


Fórmula (II)

25 anilina o una combinación de los mismos.

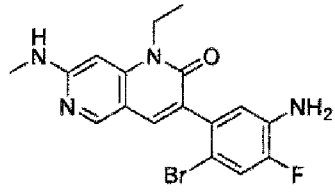
En algunas realizaciones, el compuesto está presente en la dispersión sólida como una base libre en forma sustancialmente amorfa.

30 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéutica que comprende: a) una dispersión sólida que comprende: una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I)



Fórmula (I)

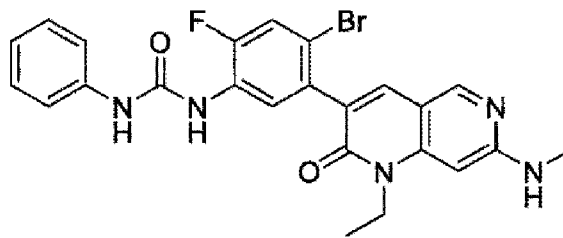
35 y un polímero farmacéuticamente aceptable; y b) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables; en donde cada uno de: un compuesto representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

5 La anilina y la difenilurea están presentes en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéutica que comprende: a) una dispersión sólida que comprende: una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I)

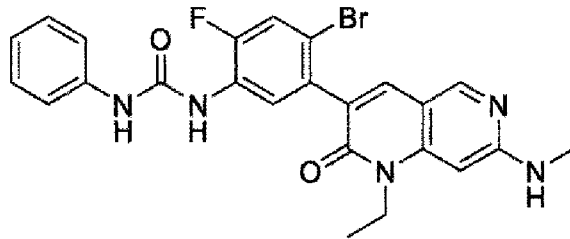


10

Fórmula (I)

15 y un polímero farmacéuticamente aceptable; y b) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables; en donde la difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéuticamente aceptable para una unidad de dosificación única de 50 mg de un compuesto representado por:

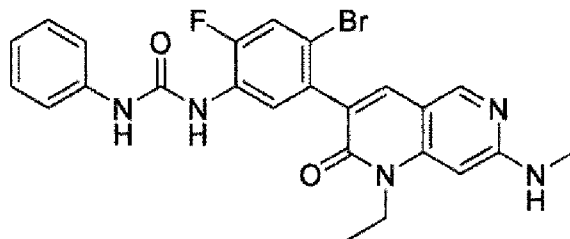


20

25 que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente de relleno y/o carga; y un lubricante y/o un deslizante; y una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante; en donde la difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

30 En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéuticamente aceptable para suministrar por vía oral a un paciente 50 mg de un compuesto representado por:

30

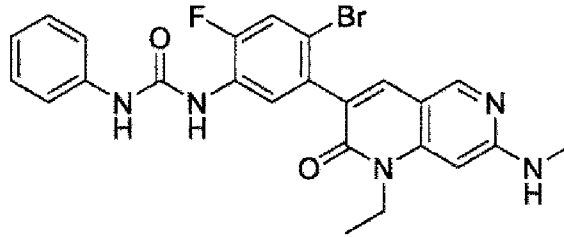


35 que comprende: una dispersión sólida que tiene: 50 mg del compuesto, en donde el compuesto está presente en forma amorfa; acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente de relleno, una carga y un lubricante y/o un deslizante; en donde la difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso

con respecto al peso total de la composición.

En el presente documento se describe, en una realización, una composición farmacéuticamente aceptable para suministrar por vía oral 50 mg de un compuesto representado por:

5



que comprende:

10 una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto, en donde el compuesto está presente en forma amorfa, y un polímero; aproximadamente el 25-45 % en peso de un agente de relleno basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente el 25-45 % en peso de una carga basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y un deslizante y/o un lubricante; en donde la composición no tiene más de aproximadamente el 1,5 % (p/p) de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, cuando se expone al 60 % de humedad relativa a 25 °C durante 1 mes, 3 meses o 6 meses.

15

En algunas realizaciones, el polímero es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

En algunas realizaciones, el agente de relleno es celulosa microcristalina.

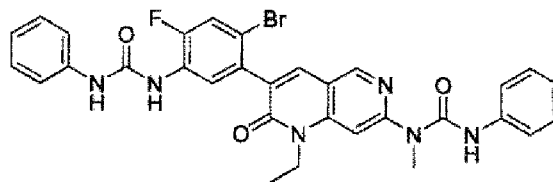
20

En algunas realizaciones, la carga es lactosa o un hidrato de la misma.

En algunas realizaciones, la composición se encuentra en forma de un comprimido.

25

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

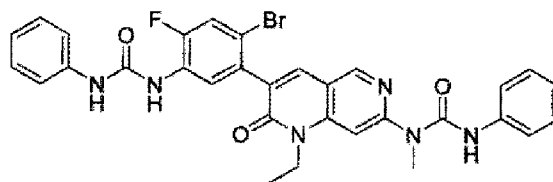


Fórmula (III)

30

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 7 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



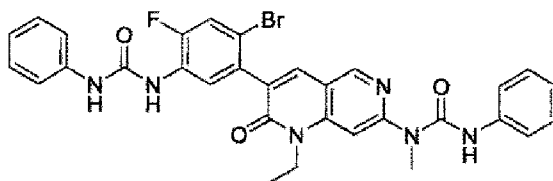
35

Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

40

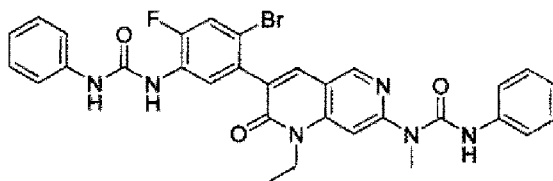
En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

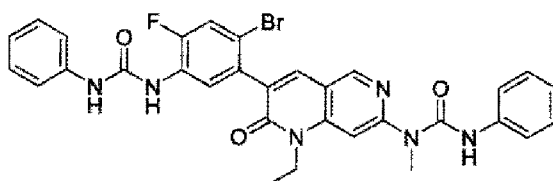
- 5 En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

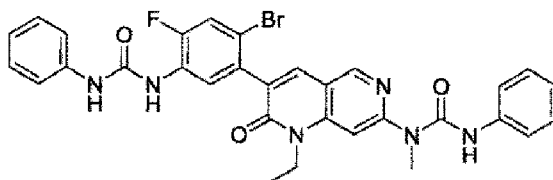
- 10 En algunas realizaciones, la composición comprende menos del 1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

- 20 basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

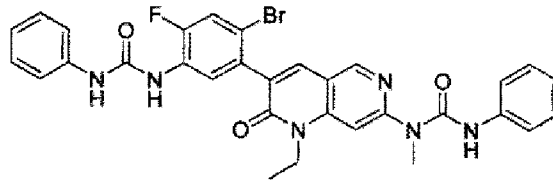
En algunas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



- 25 Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 30 En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



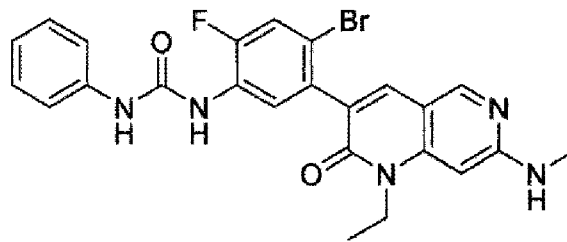
Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

5 Las composiciones farmacéuticas también pueden presentarse en forma de comprimidos. Los comprimidos pueden ser sin recubrimiento, con recubrimiento pelicular o con azúcar, con una división, grabados en relieve, planos, en capas o de liberación sostenida. Se pueden fabricar en varios tamaños, formas y colores. Los comprimidos pueden tragarse, masticarse o disolverse en la cavidad bucal o debajo de la lengua.

10 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un comprimido que proporciona aproximadamente 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I), en donde el comprimido comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) de aproximadamente 195 mg a aproximadamente 205 mg de una dispersión sólida secada por pulverización que comprende aproximadamente 50 mg del compuesto y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) de aproximadamente 177 mg a aproximadamente 181 mg de celulosa microcristalina; (iii) de aproximadamente 177 mg a aproximadamente 181 mg de lactosa monohidrato; y (iv) de aproximadamente 28 mg a aproximadamente 32 mg de crospovidona; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de dióxido de silicio; y (ii) de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio.

20 En el presente documento se describe, en una realización, un comprimido farmacéuticamente aceptable que tiene 50 mg de un compuesto representado por:

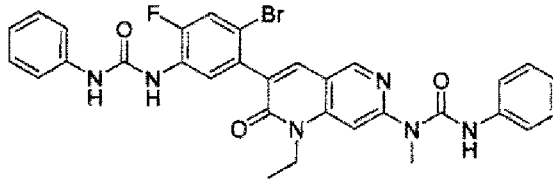


25 en donde el comprimido comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente el 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en el peso total del comprimido; y aproximadamente el 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; en donde la difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición. En algunas realizaciones, el comprimido comprende además al menos uno de: estearato de magnesio, crospovidona y dióxido de silicio.

35 En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de o igual a aproximadamente el 10 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de o igual a aproximadamente el 7 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de o igual a aproximadamente el 5 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de o igual a aproximadamente el 3 % en peso de una o más sustancias anilínicas basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente el 10 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente el 7 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente el 5 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente el 3 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente el 2 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente el 1 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso de 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (el compuesto de Fórmula (II)) basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 5
- 10 En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos del 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

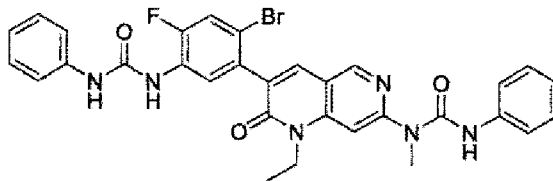


Fórmula (III)

- 15 basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos del 7 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

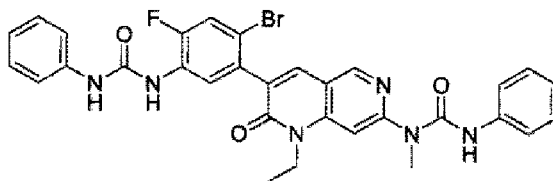
- 20



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

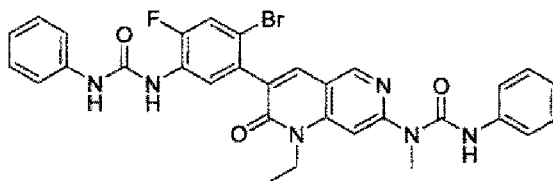
- 25 En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos del 5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

- 35 En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos del 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

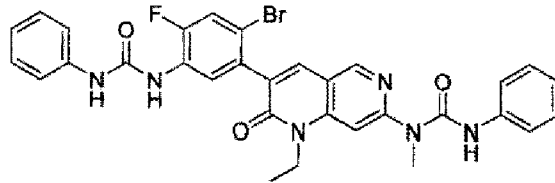


Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos del 1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

5

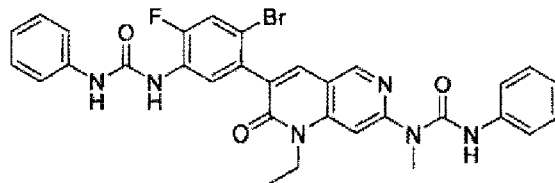


Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

10

En algunas realizaciones, el comprimido comprende menos de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



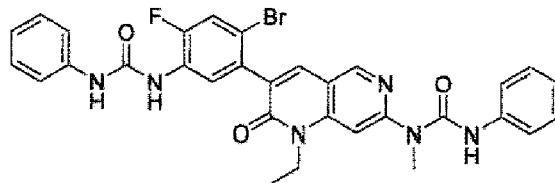
Fórmula (III)

15

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, el comprimido comprende de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

20



Fórmula (III)

25

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

Métodos de tratamiento (se entenderá por cualquier método de tratamiento la composición para su uso en dicho tratamiento)

30

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, es un inhibidor de amplio espectro de c-KIT.

35

Los trastornos que pueden tratarse con el compuesto de Fórmula (I) incluyen, pero sin limitación: tumores del estroma gastrointestinal (TEGI), tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de NF-1, tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de succinato deshidrogenasa (SDH), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, síndrome hipereosinofílico, Tumor de células germinales asociado a KIT (p. ej., células germinales testiculares), cáncer de piel asociado a KIT, carcinoma de células renales asociado a KIT, cáncer de pene, cáncer de pene asociado a PDGFRA, cáncer de próstata, cáncer de próstata asociado a PDGFRA, cáncer de piel no melanoma asociado a PDGFRA, glioma asociado a PDGFRA, sarcoma asociado a PDGFRA, glioblastoma asociado a PDGFRA,

45

cáncer de páncreas asociado a PDGFRA, o una enfermedad de cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama (p. ej., un cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama que comprende una mutación en PDGFRB).

5 En consecuencia, en el presente documento se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

15 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, cáncer de pulmón, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico y síndrome hipereosinofílico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

25 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumor de células germinales asociado a KIT (p. ej., células germinales testiculares), cáncer de piel asociado a KIT, o carcinoma de células renales asociado a KIT en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

30 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en cáncer de pene, cáncer de pene asociado a PDGFRA, cáncer de próstata, cáncer de próstata asociado a PDGFRA, cáncer de piel no melanoma asociado a PDGFRA, glioma asociado a PDGFRA, sarcoma asociado a PDGFRA, glioblastoma asociado a PDGFRA o cáncer de páncreas asociado a PDGFRA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

35 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad que comprende una mutación en PDGFRB seleccionada del grupo que consiste en cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

45 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT o mutaciones en PDGFRA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT y mutaciones en PDGFRA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT o mutaciones en PDGFRA, que comprende mutaciones pasajeras en PDGFRB en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

55 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PDGFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma cutáneo o melanoma no cutáneo. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma cutáneo. En algunas realizaciones, el melanoma cutáneo es un melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma acral-lentiginoso, o melanoma amelanótico y

desmoplásico. En algunas realizaciones, el melanoma es un melanoma no cutáneo (no tiene su origen en la piel). En algunas realizaciones, el melanoma no cutáneo es el melanoma ocular o el melanoma mucoso. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de c-KIT y/o PDGFRA y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en tumor de células germinales asociado a KIT (p. ej., células germinales testiculares), cáncer de piel asociado a KIT (p. ej., carcinoma cutáneo de células escamosas asociado a KIT, carcinoma de células de Merkel asociado a KIT, melanoma uveal, cáncer de piel no melanoma) o carcinoma de células renales asociado a KIT (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de células renales cromóforo). En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cuello uterino, cáncer de pene asociado a PDGFRA, cáncer de próstata, cáncer de próstata asociado a PDGFRA, cáncer de piel no melanoma asociado a PDGFRA, glioma asociado a PDGFRA, sarcoma asociado a PDGFRA, glioblastoma asociado a PDGFRA o cáncer de páncreas asociado a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad que comprende una mutación en PDGFRB se selecciona del grupo que consiste en cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama.

En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un uso de una composición descrita en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, cáncer de pulmón, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico y síndrome hipereosinofílico.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona, un método para tratar o prevenir el crecimiento tumoral mediado por la cinasa PDGFR o la progresión tumoral que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se administra a un paciente con cáncer, en donde el cáncer son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se administra como un agente único o junto con otros agentes terapéuticos dirigidos al cáncer, medicamentos biológicos dirigidos al cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario o agentes quimioterapéuticos.

En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento comprenden administrar una composición del compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento, a un sujeto que lo necesite antes de la cirugía (como terapia neoadyuvante). En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento comprenden administrar una composición del compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento, a un sujeto que lo necesite después de una cirugía (como terapia adyuvante).

Una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, es un inhibidor de amplio espectro de c-KIT. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de c-KIT y/o PDGFRA y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona, un método para tratar o prevenir el crecimiento tumoral mediado por la cinasa PDGFR o la progresión tumoral que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se administra a un paciente con cáncer, en donde el cáncer son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se administra como un agente único o junto con otros agentes terapéuticos dirigidos al cáncer, medicamentos biológicos dirigidos al cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario o agentes quimioterapéuticos.

- Una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que tiene una pureza por HPLC superiora aproximadamente el 95 % como se describe en el presente documento, es un inhibidor de amplio espectro de c-KIT. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PGDFRA), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona, un método para tratar o prevenir el crecimiento tumoral mediado por la cinasa PDGFR o la progresión tumoral que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente el 95 %. En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente el 95 %, se administra a un paciente con cáncer en donde el cáncer es tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente el 95 %, se administra como agente único o junto con otros agentes terapéuticos dirigidos al cáncer, medicamentos biológicos dirigidos al cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario o agentes quimioterapéuticos.
- Un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, es un inhibidor de amplio espectro de c-KIT. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PGDFRA), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona, un método para tratar o prevenir el crecimiento

- tumoral mediado por la cinasa PDGFR o la progresión tumoral que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se administra a un paciente con cáncer, en donde el cáncer son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se administra como un agente único o junto con otros agentes terapéuticos dirigidos al cáncer, medicamentos biológicos dirigidos al cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario o agentes quimioterapéuticos.
- En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se utiliza en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el crecimiento tumoral mediado por la cinasa PDGFR. En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico.

En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la dispersión sólida comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PGDFRA), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la dispersión sólida comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se utiliza en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el crecimiento tumoral mediado por la cinasa PDGFR. En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, en donde la dispersión sólida comprende una o más sustancias anilínicas, cada una presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico.

En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente el 95 %, se utiliza en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PGDFRA), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente el 95 %, se utiliza en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el crecimiento tumoral mediado por la cinasa PDGFR. En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente el 95 %, se utiliza en la preparación de un

medicamento para el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico.

En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 5,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 4,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 2,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 1,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,7 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, cada sustancia anilínica está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,3 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,30 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,30 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,20 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,20 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,10 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,10 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,075 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,075 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,05 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,05 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,04 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,04 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,03 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,03 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,02 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,02 %. En algunas realizaciones, la impureza de difenilurea está presente en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 0,01 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I), lo que significa de aproximadamente el 0,0001 % a un máximo de aproximadamente el 0,01 %.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosis que proporcionarán una eficacia farmacéuticamente óptima. Se apreciará que la dosis requerida para usar en cualquier aplicación particular variará de paciente a paciente, no solamente con el compuesto o composición particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando, la edad y estado de salud del paciente, la medicación simultánea o las dietas especiales que sigue el paciente y otros factores que reconocerán los expertos en la materia, quedando finalmente la dosificación apropiada a discreción del médico a cargo del tratamiento.

El tratamiento puede ser continuo durante un periodo de tiempo tan largo o tan corto como se desee. Las composiciones se pueden administrar en un régimen de, por ejemplo, de una a cuatro o más veces al día. Un periodo de tiempo de tratamiento adecuado puede ser, por ejemplo, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente seis meses, al menos aproximadamente 1 año o de manera indefinida. Un periodo de tratamiento puede terminar cuando se alcanza un resultado deseado.

Combiterapia

La presente divulgación describe terapias combinadas que implican la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento, y uno o más agentes terapéuticos. Las combiterapias descritas en el presente documento se pueden usar solas o en combinación adicional con uno o más agentes terapéuticos adicionales (p. ej., uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos a continuación). Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento, se puede administrar junto con un agente terapéutico dirigido al cáncer, un medicamento biológico dirigido al cáncer, un inhibidor de puntos de control inmunitario o un agente quimioterapéutico. Los agentes terapéuticos se pueden administrar junto con o secuencialmente con otro agente terapéutico descrito en el presente documento en una combiterapia.

La combiterapia se puede realizar administrando dos o más agentes terapéuticos, cada uno de los cuales está formulado y se administra por separado. En una realización, una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento, se administra en una formulación separada de una formulación que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales, p. ej., uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento. De manera alternativa, también se puede realizar la combiterapia administrando dos o más agentes terapéuticos en una única formulación.

La combiterapia abarca también otras combinaciones. Aunque los dos o más agentes en la combiterapia se pueden administrar de forma simultánea, no es necesario. Por ejemplo, la administración de un primer agente (o combinación de agentes) puede preceder a la administración de un segundo agente (o combinación de agentes) en minutos, horas, días o semanas. Por lo tanto, los dos o más agentes se pueden administrar con una diferencia de minutos entre sí o con 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 o 24 horas entre sí o con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 días entre sí o con 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 semanas entre sí. En algunos casos son posibles incluso intervalos más largos. Aunque en muchos casos es deseable que dos o más agentes usados en la combiterapia estén presentes en el cuerpo del paciente al mismo tiempo, esto no es necesario.

La combiterapia también puede incluir dos o más administraciones de uno o más de los agentes usados en la combinación usando diferentes secuencias de los agentes componentes. Por ejemplo, si se usan el agente X y el agente Y en una combinación, pueden administrarse secuencialmente en cualquier combinación una o más veces, p. ej., en el orden X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y, etc.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional que se puede administrar de acuerdo con la presente divulgación incluye, pero sin limitación, agentes citotóxicos, cisplatino, doxorubicina, etopósido, irinotecán, topotecán, paclitaxel, docetaxel, las epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, lonafarib, tipifarnib, clorhidrato de 4-((5-((4-(3-clorofenil)-3-oxopiperazin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)metil)benzotriazolil)metil)imidazol-5-il)metil)-3-bencil-4-(tiofen-2-il)metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzodiazepina-7-carbonitrilo, cetuximab, imatinib, interferón alfa-2b, interferón alfa-2b pegilado, combinaciones de aromatasa, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromano, trietilenmelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino, pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido, 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clortrianiseno, 17 α -hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de leuprolida, flutamida, citrato de toremifeno, acetato de goserelina, carboplatino, hidroxiaurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, vinorelbina, anastrozol, letrozol, capecitabina, raloxifeno, droloxafina, hexametilmelamina, bevacizumab, trastuzumab, tositumomab, bortezomib, ibritumomab tiuxetán, trióxido de arsénico, porfímero sódico, cetuximab, tiotepa, altretamina, fulvestrant, exemestano, rituximab, alemtuzumab, dexametasona, bicalutamida, clorambucilo y valrubicina.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional que se puede administrar puede incluir, sin limitación, un inhibidor de AKT, agentes alquilantes, ácido retinoico todo trans, antiandrógeno, azacitidina, inhibidor de BCL2, inhibidor de BCL-XL, inhibidor de BCR-ABL, inhibidor de BTK, inhibidor de BTK/LCK/LYN, inhibidor de CDK1/2/4/6/7/9, inhibidor de CDK4/6, inhibidor de CDK9, inhibidor de CBP/p300, inhibidor de EGFR, antagonista del receptor de endotelina, inhibidor de RAF, inhibidor de MEK, inhibidor de ERK, inhibidor de la farnesiltransferasa, inhibidor de FLT3, agonista del receptor de glucocorticoides, inhibidor de HDM2, inhibidor de la histona desacetilasa, inhibidor de IKK β , fármaco inmunomodulador (IMI), ingenol, inhibidor de ITK, inhibidor de JAK1/JAK2/JAK3/TYK2, inhibidor de MTOR, inhibidor de la PI3 cinasa, inhibidor doble de PI3 cinasa/MTOR, inhibidor de proteasoma, agonista de la proteína cinasa C, inhibidor de SUV39H1, TRAIL, inhibidor de VEGFR2, inhibidor de la señalización de Wnt/ β -catenina, decitabina y anticuerpo monoclonal anti-CD20.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de CTLA4 tales como, aunque no de forma limitativa, ipilimumab y tremelimumab; inhibidores de PD1 tales como, aunque no de forma limitativa, pembrolizumab y nivolumab; inhibidores de PDL1 tales como, aunque no de forma limitativa, atezolizumab (anteriormente MPDL3280A), durvalumab (anteriormente MEDI4736), avelumab, PDR001; 4 1BB o inhibidores del ligando de 4 1BB, tales como, aunque no de forma limitativa, urelumab y

PF-05082566; agonistas del ligando de OX40 tales como, aunque no de forma limitativa, MEDI6469; agentes G1TR tales como, aunque no de forma limitativa, TRX518; inhibidores de CD27 tales como, aunque no de forma limitativa, varilumab; inhibidores de TNFRSF25 o TL1A; agonistas de CD40, tales como, aunque no de forma limitativa, CP-870893; inhibidores de HVEM o LIGHT o LTA o BTLA o CD160; inhibidores de LAG3 tales como, aunque no de forma limitativa, BMS-986016; inhibidores de TIM3; inhibidores de Siglecs; ICOS o agonistas del ligando de ICOS; inhibidores de B7 H3, tales como, aunque no de forma limitativa, MGA271; inhibidores de B7 H4; inhibidores de VISTA; inhibidores de HHLA2 o TMIGD2; inhibidores de butirofilinas, incluyendo inhibidores de BTN2L2; inhibidores de CD244 o CD48; inhibidores de miembros de la familia TIGIT y PVR; inhibidores de KIR tales como, aunque no de forma limitativa, lirilumab; inhibidores de ILT y LIR; inhibidores de NKG2D y NKG2A tales como, aunque no de forma limitativa, IPH2201; inhibidores de MICA y MICB; inhibidores de CD244; inhibidores de CSF1R tales como, aunque no de forma limitativa, emactuzumab, cabiralizumab, pexidartinib, ARRY382, BLZ945; inhibidores de IDO tales como, aunque no de forma limitativa, INCB024360; talidomida, lenalidomida, inhibidores de TGFβ tales como, aunque no de forma limitativa galunisertib; adenosina o inhibidores de CD39 o CD73; inhibidores de CXCR4 o CXCL12 tales como, aunque no de forma limitativa, ulocuplumab y (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-amino-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)-26,29-bis(4-aminobutil)-17-((S)-2-((S)-2-(4-fluorobenzamido)-5-guanidinopentanamido)-5-guanidinopentanamido)-3-(naftalen-2-il)propanamido)-6-(3-guanidinopropil)-3,20-bis(4-hidroxi-bencil)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-nonaoxo-9,23-bis(3-ureidopropil)triacontahidro-1H,16H-pirrol[2,1-p][1,2]diti[5,8,11,14,17,20,23,26,29]nonaazaciclodotriacontina-12-carboxamida BKT140; inhibidores de fosfatidilserina tales como, aunque no de forma limitativa, bavixumab; inhibidores de SIRPA o CD47 tales como, aunque no de forma limitativa, CC-90002; inhibidores de VEGF tales como, aunque no de forma limitativa bevacizumab; e inhibidores de neuropilina tales como, aunque no de forma limitativa MNRP1685A.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes quimioterapéuticos que incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes antitubulina (paclitaxel, partículas de proteína unidas a paclitaxel para suspensión inyectable tales como nab-paclitaxel, eribulina, docetaxel, ixabepilona, vincristina), vinorelbina, agentes alquilantes del ADN (incluyendo cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida), agentes intercalantes del ADN (incluyendo doxorubicina, doxorubicina liposómica pegilada, daunorubicina, idarrubicina y epirubicina), 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-azacitadina, gemcitabina y metotrexato.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en paclitaxel, partículas de proteína unidas a paclitaxel para suspensión inyectable, eribulina, docetaxel, ixabepilona, vincristina, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, temozolomida, doxorubicina, doxorubicina liposómica pegilada, daunorubicina, idarrubicina, epirubicina, 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-azacitadina, gemcitabina, metotrexato, erlotinib, gefitinib, lapatinib, everolimus, temsirolimus, LY2835219, LEE011, PD 0332991, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, idelalisib, quizartinib, tamoxifeno, fulvestrant, anastrozol, letrozol, exemestano, acetato de abiraterona, enzalutamida, nilutamida, bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona, prednisona, dexametasona, irinotecán, camptotecina, topotecán, etopósido, fosfato de etopósido, mitoxantrona, vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico, belinostat, DZNep 5-aza-2'-desoxicetidina, bortezomib, carfilzomib, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, panitumumab, ipilimumab, labrolizumab, nivolumab, MPDL3280A, bevacizumab, aflibercept, brentuximab vedotina, ado-trastuzumab emtansina, radioterapia y sipuleucel T.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de cinasa seleccionado del grupo que consiste en erlotinib, gefitinib, lapatinib, everolimus, temsirolimus, LY2835219, LEE011, PD 0332991, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, idelalisib y quizartinib.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-PD1. Ejemplos de agentes terapéuticos anti-PD1 que pueden administrarse en combinación con el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento incluyen, pero sin limitación, nivolumab, pidlizumab, cemiplimab, tislelizumab, AMP-224, AMP-514 y pembrolizumab.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes inmunomoduladores que incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes terapéuticos anti-PD-L1 que incluyen atezolizumab, durvalumab, BMS-936559 y avelumab, agentes terapéuticos anti-TIM3 que incluyen TSR-022 y MBG453, agentes terapéuticos anti-LAG3 que incluyen relatlimab, LAG525 y TSR-033, agentes terapéuticos agonistas de CD40, incluido SGN-40, CP-870,893 y RO7009789, agentes terapéuticos anti-CD47 que incluyen Hu5F9-G4, agentes terapéuticos anti-CD20, agentes terapéuticos anti-CD38 y otros agentes terapéuticos inmunomoduladores, incluidas talidomida, lenalidomida, pomalidomida, prednisona y dexametasona. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es avelumab.

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antitubulina (p. ej., paclitaxel, partículas de paclitaxel unidas a proteínas para suspensión

- inyectable, eribulina, abraxano, docetaxel, ixabepilona, taxiterem, vincristina o vinorelbina), antagonistas de LHRH que incluyen, aunque no de forma limitativa, leuprolida, goserelina, triptorelina o histrelina, agentes antiandrógenos incluyendo, aunque no de forma limitativa, abiraterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, enzalutamida y apalutamida, agentes antiestrógenos incluyendo, aunque no de forma limitativa, tamoxifeno, fulvestrant, anastrozol, letrozol y exemestano, agentes alquilantes del ADN (incluyendo cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida y temozolomida), agentes intercalantes del ADN (incluyendo doxorubicina, doxorubicina liposómica pegilada, daunorrubicina, idarrubicina y epirubicina), 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-azacitadina, metotrexato de gemcitabina, bortezomib y carfilzomib.
- 10 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos incluyendo inhibidores de cinasa erlotinib, gefitinib, lapatanib, everolimus, temsirolimus, abemaciclib, LEE011, palbociclib, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, binimetinib, idelalisib, quizartinib, avapritinib, BLU-667, BLU-263, Loxo 292, larotrectinib y quizartinib, agentes antiestrógenos incluyendo, aunque no de forma limitativa, tamoxifeno,
- 15 fulvestrant, anastrozol, letrozol y exemestano, agentes antiandrógenos incluyendo, aunque no de forma limitativa, acetato de abiraterona, enzalutamida, nilutamida, bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona, agentes esteroides incluyendo, aunque no de forma limitativa, prednisona y dexametasona, inhibidores de PARP incluyendo, aunque no de forma limitativa, neraparib, olaparib y rucaparib, inhibidores de la topoisomerasa I incluyendo, aunque no de forma limitativa, irinotecán, camptotecina y topotecán, inhibidores de la topoisomerasa II incluyendo, aunque no de forma limitativa, antraciclinas, fosfato de etopósido y mitoxantrona, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyendo, aunque no de forma limitativa, vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico y belinostat, inhibidores de la metilación del ADN incluyendo, aunque no de forma limitativa, DZNep y 5-aza-2'-desoxicitidina, inhibidores del proteosoma incluyendo, aunque no de forma limitativa, bortezomib y carfilzomib, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, agentes biológicos incluyendo, aunque no de forma limitativa, trastuzumab, ado-trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, panitumumab, ipilimumab, tremelimumab, vacunas incluyendo, aunque no de forma limitativa, sipuleucel-T y radioterapia.
- 20 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la inmunocinasa TIE2, incluyendo rebastinib o ARRY-614.
- 30 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la inmunocinasa TIE2, incluyendo rebastinib o ARRY-614, y un agente terapéutico anti-PD1.
- 35 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes antiangiogénicos, incluyendo AMG386, bevacizumab y aflibercept, y conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), incluyendo brentuximab vedotina, trastuzumab emtansina y ADC que contienen una carga útil tal como un derivado de camptotecina, un dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), un dímero de indolinobenzodiazepina (IGN), DM1, DM4, MMAE o MMAF.
- 40 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), incluyendo goserelina y leuprolida.
- 45 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumtunab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersén, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespán, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, irinotecán, doxorubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoi]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(Bu t) 6, Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH2 [C59H84N18O14-(C2H4O2)x donde x=1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutanida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafamb, BMS-214662, tipifamib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido hidroxámico suberoilanalida, ácido valproico, tricoostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna del bacilo de Calmette-Guerin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfán, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximasterona, flutamida, gemcitabina, gleevac, hidroxiiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-

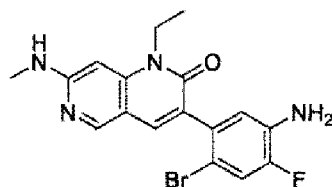
mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptapurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftiox, gefitinib, bortezomib, irinotecán, topotecán, doxorubicina, docetaxel, vinorelbina, bevacizumab (anticuerpo monoclonal) y erbitux, paclitaxel sin cremóforo, eprotilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, piperidoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779.450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, 15 grelirina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido retinoico todo trans, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza de nitrógeno, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposómica, Edwina-asparaginasa, estroncio 89, 20 casopitant, netupitant, antagonistas del receptor de NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetrón, ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbepoetina alfa, ipilimumab, vemurafenib y mezclas de los mismos.

25 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de HSP90 (p. ej., AT13387). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es ciclofosfamida. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de AKT (p. ej., perifosina). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCR-ABL (p. ej., nilotinib). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de mTOR (p. ej., RAD001). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de FGFR (p. ej., 30 erdafitinib, KO947 o BGJ398). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-PDL1. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de Bcl2 (p. ej., venetoclax). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la autofagia (p. ej., hidroxicloroquina). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de MET.

35 Ejemplos

La presente divulgación no debe limitarse en su alcance a las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos que pretenden ser ilustraciones de algunos aspectos de la divulgación, y cualquier realización que sea funcionalmente equivalente se encuentra dentro del alcance de esta divulgación. De hecho, diversas modificaciones, además de las mostradas y descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la materia y están previstas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

En los ejemplos proporcionados a continuación, se usan las siguientes abreviaturas: "HPMCAS-HG" se refiere a acetato succinato de hidroximetilpropilcelulosa (grado de solubilidad a pH alto); "SDD" se refiere a una dispersión secada por pulverización; y "PVP-XL" se refiere a polivinilpirrolidona reticulada. "Compuesto 1" se refiere al compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento. "Compuesto 2" se refiere al compuesto 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, que tiene la estructura:



50 A menos que se indique lo contrario, las cantidades porcentuales del compuesto de Fórmula (I) en las dispersiones sólidas descritas a continuación indican porcentajes en peso del compuesto de Fórmula (I) con respecto al peso total de la dispersión sólida.

55 Como se utilizan a continuación en el Ejemplo 1, la "fracción de suspensión p/p" es la fracción de un componente, como porcentaje en peso, de la suspensión utilizada para preparar la dispersión secada por pulverización en función de la cantidad de Compuesto 1 en la suspensión.

60 Ejemplo 1. Preparación de una dispersión secada por pulverización que comprende el compuesto 1 y HPMCAS-HG.

ES 2 991 414 T3

Preparación de la suspensión. Se añade HPMCAS-HG a una solución de agua purificada y acetona y se mezcla para asegurar la disolución del polímero. Se añade el Compuesto 1 a la solución y la suspensión se mezcla a una temperatura de 15-25 °C. La mezcla continúa durante el resto del proceso de secado por pulverización.

- 5 *Preparación y uso del disolvente de inicio/finalización.* Se mezclan agua purificada y acetona. El disolvente de inicio y finalización se pulverizan al principio y al final del ciclo de secado por pulverización.

- 10 Secado por pulverización. La suspensión se pasa a través de un intercambiador de calor en línea (caudal de 38-51 kg/h) que calienta la suspensión a un intervalo de temperatura de 112-124 °C para disolver las partículas suspendidas antes del secado por pulverización. A continuación, la solución se seca por pulverización en un secador por pulverización farmacéutico (PSD-2 o equivalente) equipado con una boquilla capilar asistida con una presión de gas envolvente de nitrógeno de 4,5-5,9 kg/cm² (65 a 85 psig) usando 400 a 500 kg/h de gas de secado a granel, temperatura de salida de la cámara 50-70 °C y temperatura del condensador -10 °C.

- 15 Secado secundario. El intermedio secado por pulverización parcialmente húmedo resultante de la preparación descrita anteriormente se seca para proporcionar un SDD que comprende el Compuesto 1 y HPMCAS-HG usando un secador de vacío agitado en un intervalo de temperatura de 40-50 °C y una presión de cámara de 40-50 mbar.

Método analítico para determinar la cantidad de impurezas en un compuesto de Fórmula (I) (Compuesto 1).

20

Equipo, reactivos y soluciones de marcadores de impurezas

Equipo	
Sistema HPLC	RP-HPLC adecuada equipada con un detector UV de matriz de fotodiodos y un sistema de datos.
Columna	Zorbax Bonus RP, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm (Agilent) equipada con filtro de columna de HPLC (0,5 µm) o equivalente

Parámetros del instrumento PLC para la identificación, ensayo, productos de degradación y uniformidad de las unidades de dosificación

25

Parámetro	Valor		
Temperatura de la columna	40 °C		
Temperatura del automuestreador	20 °C		
Caudal	1,0 ml/min		
Volumen de inyección	3 µl		
Detección	UV a 240 nm		
	Recopilación de espectros 200-400 nm		
Tiempo de ejecución de adquisición	20 minutos		
Fase móvil	Fase móvil A: agua purificada		
	Fase móvil B: acetonitrilo		
Lavado de sellos y agujas	THF:agua de grado HPLC:FA, 75:25:0,1 (v/v/v)		
Diluyente	THF:agua purificada:FA, 75:25:0,1 (v/v/v)		
Gradiente	Minutos	% de fase móvil A	% de fase móvil B
	0	80	20
	6,0	20	80
	16,0	0	100
	16,1	80	20
20,0	80	20	
Lavado de columna posterior al análisis	El lavado de la columna posterior al análisis se realizará de acuerdo con el procedimiento del sitio de prueba		
Abreviaturas: FA: ácido fórmico; THF: tetrahidrofurano; UV: ultravioleta; v: volumen.			

Caracterización de impurezas de lotes preparados de acuerdo con el Ejemplo 1.

Atributo	Impurezas	Lote 1 elaborado mediante el proceso del ejemplo 1	Lote 2 realizado mediante el proceso del ejemplo 1	Lote 3 realizado mediante el proceso del ejemplo 1	Lote 4 realizado mediante el proceso del ejemplo 1
Sustancias relacionadas (% p/p con respecto al peso del Compuesto 1)	Impureza A	0,14 %	0,13 %	0,16 %	0,15 %
	Impureza B	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %
	Difenilurea	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %	< 0,05 %

5 Ejemplo 2. Preparación de una dispersión secada por pulverización que comprende el compuesto 1 y HPMCAS-HG.

Preparación de la solución. Se añade el Compuesto 1 a una solución de agua purificada y THF y se mezcla para asegurar la disolución del compuesto. Se añade HPMCAS-HG a la solución y se mezcla a temperatura ambiente hasta que el polímero se disuelve. *Preparación y uso del disolvente de inicio/finalización.* Se mezclan agua purificada y THF. El disolvente de inicio y finalización se pulverizan al principio y al final del ciclo de secado por pulverización.

Secado por pulverización. A continuación, la solución se seca por pulverización en un secador por pulverización farmacéutico a una velocidad de pulverización de 175-205 g/min usando un caudal de gas de secado volumétrico de 1550-2150 g/min y una temperatura de salida de la cámara de 40-50 °C.

Secado secundario. El intermedio secado por pulverización parcialmente húmedo resultante de la preparación descrita anteriormente se seca para proporcionar un SDD que comprende el Compuesto 1 y HPMCAS-HG usando un secador de bandeja en un intervalo de temperatura de 15-45 °C.

20 Ejemplo 3. Estudios de pureza de una dispersión sólida del compuesto de Fórmula (I).

Los estudios de pureza en las muestras (Lote 1, Lote 2, Lote 3 y Lote 4) de una dispersión sólida del compuesto de Fórmula (I) utilizando HPLC. Cada lote se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Pureza por HPLC para una dispersión sólida del compuesto de Fórmula (I).

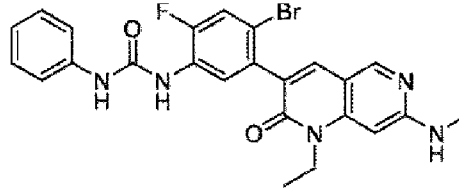
Número de lote	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Aspecto	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco
Identificación (HPLC)	Rep 1: 100,0 %	Rep 1: 100,0 %	Rep 1: 100,0 %	Rep 1: 100,0 %
	Rep 2: 99,9 %	Rep 2: 100,0 %	Rep 2: 100,0 %	Rep 2: 100,0 %
Ensayo del compuesto 1 (% p/p)	24,8	24,9	24,9	24,9
Compuesto 2 (% p/p con respecto al peso del Compuesto 1)	0,14	0,13	0,13	0,13
Leyenda: LOD: Niveles de detección <i>Dispersiones sólidas.</i>				

30 Ejemplo 4. Preparación del patrón de referencia del compuesto de Fórmula (III).

Se combinaron 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (40 g), fenil isocianato (30 g, 2,7 equiv.), piridina (3 eq) y ácido metanosulfónico (1 eq) en un disolvente compuesto por 1-metil-2-pirrolidinona (10 vol) y tetrahidrofurano (5 vol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 7 días con la adición ocasional de 0,1 - 0,2 eq adicionales de isocianato de fenilo (0,1-0,2 eq) para obtener una torta húmeda bruta de 1-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1-metil-3-fenilurea. La torta húmeda bruta se cristalizó en 1-metil-2-pirrolidinona (4 vol) y metanol (8 vol) para obtener 57 g de 1-(3-(2-bromo-4-fluoro-5-(3-fenilureido)fenil)-1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-7-il)-1-metil-3-fenilurea. MS m/z: 629 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,44 (s, 1H), 9,12 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,29 y 8,27 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,72 y 7,70 (d, 1 H), 7,59 y 7,57 (d, 2 H), 7,45 y 7,43 (d, 2 H), 7,34-7,26 (m, 4 H), 7,24 (s, 1 H), 7,06-6,97 (m, 2 H), 4,35-4,28 (m, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 1,27-1,23 (t, 3 H).

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende el compuesto representado por la Fórmula (I)

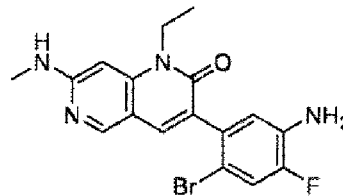


Fórmula (I)

y un polímero farmacéuticamente aceptable, que es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la dispersión sólida comprende una o más sustancias anilínicas, cada una en una cantidad igual o inferior a aproximadamente el 3,0 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) presente en la dispersión sólida.

2. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en donde la una o más sustancias anilínicas son anilina.

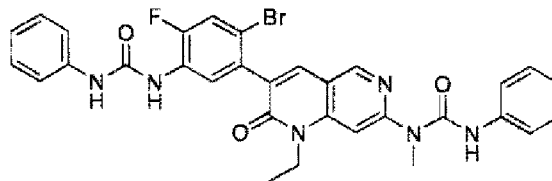
3. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en donde la una o más sustancias anilínicas son un compuesto representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

y está presente en la dispersión en una cantidad inferior a aproximadamente el 1 % en peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) presente en la dispersión sólida.

4. La dispersión sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además menos de aproximadamente el 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I) presente en la dispersión sólida.

5. Una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

6. Una composición como se ha definido en la reivindicación 5 para su uso en un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de NF-1, tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de succinato deshidrogenasa (SDH), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición.

7. La composición para el uso de la reivindicación 6, en donde la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal

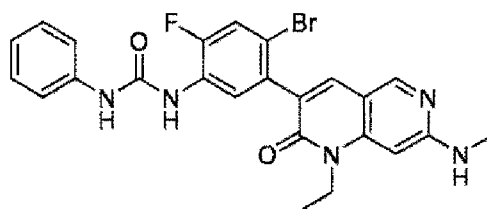
(GIST).

8. Un proceso para la preparación de la dispersión sólida como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, comprendiendo el proceso:

- 5
- (a) mezclar el compuesto de Fórmula (I), un disolvente, el polímero y agua para obtener una suspensión;
- (b) opcionalmente agitar y/o mezclar la suspensión mientras se mantiene una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 °C;
- 10 (c) calentar la suspensión para disolver las partículas suspendidas antes de su introducción en un secador por pulverización; y
- (d) secar por pulverización la suspensión para obtener una dispersión secada por pulverización;
- (e) secar la dispersión secada por pulverización; obteniendo así la dispersión sólida.

9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el calentamiento comprende hacer pasar la suspensión a través de un intercambiador de calor en línea.

10. Una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

20

producida mediante el proceso de la reivindicación 8 o 9.