



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 533 075**

⑮ Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2011 E 11717917 (6)**

⑰ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2563763**

④ Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden N-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida**

⑩ Prioridad:

30.04.2010 US 329710 P

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.04.2015

⑬ Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

⑭ Inventor/es:

BINDRA, DILBIR S.;
GOKHALE, MADHUSHREE YESHWANT;
NUNES, CLETUS JOHN;
ROSSO, VICTOR W.;
SCHROEDER, GRETCHEN M.;
THAKUR, AJIT B. y
YIN, XIAOTIAN

⑮ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 075 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).

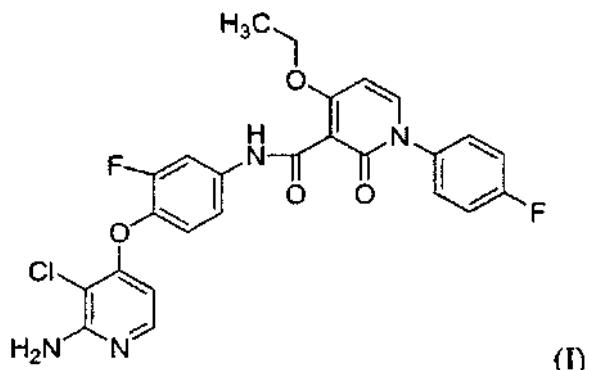
DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 La presente invención se refiere de forma general a composiciones farmacéuticas que comprenden *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y a métodos de uso de dichas composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer y/o de otras enfermedades proliferativas. 10 También se divultan formas cristalinas de la *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, y procesos para la preparación de las formas cristalinas de la *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida.

15 El Met, también denominado receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR), es expresado predominantemente en las células epiteliales, pero también ha sido identificado en células endoteliales, en 20 mioblastos, en células hematopoyéticas y en neuronas motoras. La sobreexpresión del factor de crecimiento de los hepatocitos y la activación del Met se han asociado con la aparición y la progresión de varios tipos de tumores diferentes, así como con la promoción de la enfermedad metastásica.

El compuesto, *N*-(4-(2-amino-3-cloropiridin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, tiene la estructura de Fórmula (I):



25 y en este documento se denomina "Compuesto (I)". El Compuesto (I), un proceso para la preparación del Compuesto (I), y métodos de tratamiento que emplean el Compuesto (I) se divultan en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2008/0114033 A1. Esta referencia está asignada al presente asignatario y se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad. El documento WO 2009/094427 (PCT/US2009/031665) también desvela un proceso para la preparación del Compuesto (I).

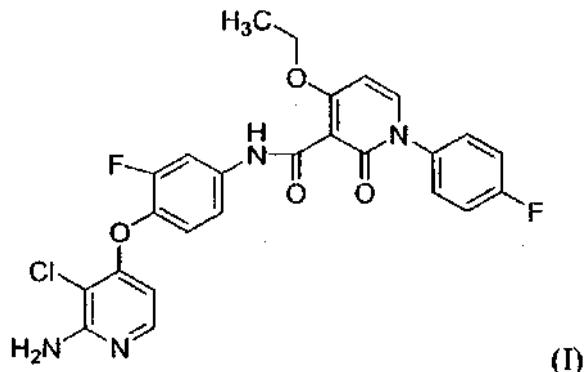
30 El Compuesto (I) es útil para el tratamiento de los cánceres relacionados con el Met. Sin embargo, antes de usar el Compuesto (I) para el tratamiento de enfermedades en pacientes, debe ser formulado en una composición farmacéutica que pueda ser administrada al paciente; por ejemplo, en una forma de dosificación adecuada para la administración oral, mucosal, parenteral o transdérmica. Se prefieren las formulaciones para administración oral ya que son más convenientes y fáciles de administrar que otras formulaciones. También, la vía de administración oral evita el dolor y la incomodidad de la administración parenteral. Consecuentemente, las formulaciones para administración oral son preferidas por los pacientes, y normalmente dan como resultado un mejor cumplimiento terapéutico de los programas de dosificación.

40 Normalmente, en la preparación de una composición farmacéutica, se busca una forma del principio activo que tenga un equilibrio entre las propiedades deseadas, tales como, por ejemplo, velocidad de disolución, solubilidad, biodisponibilidad y/o estabilidad de almacenamiento. Por ejemplo, se busca una forma del principio activo que tenga una estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad suficientes para evitar que la forma suficientemente soluble y biodisponible se convierta, durante la elaboración, la preparación y/o el almacenamiento de la composición farmacéutica, en otra forma con un perfil de solubilidad y/o biodisponibilidad no deseable. Además, también se busca una forma del principio activo que permita que el principio activo pueda ser aislado y/o purificado, por ejemplo, durante un proceso preparativo.

45 La presente invención proporciona al menos una forma del Compuesto (I) que sorprendentemente proporciona un equilibrio de las propiedades buscadas en una composición farmacéutica. La presente invención también se refiere a otros aspectos importantes.

Sumario de la invención

En este documento se describe una primera forma cristalina del Compuesto (I):



5

que comprende la Forma N-1.

Adicionalmente se describe en este documento al menos una composición farmacéutica que comprende al menos 10 una forma cristalina del Compuesto (I) y al menos un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente se describe además en este documento al menos un método para el tratamiento del cáncer y/o de otras enfermedades proliferativas, que comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad del Compuesto (I), en el que el Compuesto (I) se proporciona en una forma cristalina.

15

Breve descripción de los dibujos

La invención está ilustrada mediante referencia a los dibujos anexos descritos a continuación.

- 20 La FIG. 1 muestra los patrones de difracción de rayos X de polvo (PXRD) observados (a la temperatura ambiente (T. A.)) y simulados (a una Temperatura (T) de aproximadamente 25 °C) (CuK α λ = 1,5418 Å) de la Forma N-1 del Compuesto (I).
 La FIG. 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido de la Forma N-1 del Compuesto (I).
 La FIG. 3 muestra un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) de la Forma N-1 del Compuesto (I).
 25 La FIG. 4 muestra los espectros de resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssRMN) de la Forma N-1 del Compuesto (I).

Descripción detallada de la invención

- 30 Las características y ventajas de la invención pueden ser más fácilmente comprendidas por los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada. Se apreciará que ciertas características de la invención que, por razones de claridad, se describen anteriormente y a continuación en el contexto de formas de realización individuales, también pueden combinarse para formar una única forma de realización. Por el contrario, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única forma 35 de realización, también pueden combinarse para formar sub-combinaciones de las mismas.

Los nombres usados en este documento para caracterizar una forma específica, por ejemplo, "N-1" etc., son meros identificadores que deben ser interpretados de acuerdo con la información de caracterización presentada en este documento, y no deben estar limitados de forma que excluyan cualquier otra sustancia que posea unas 40 características físicas y químicas similares o idénticas.

Las definiciones establecidas en este documento tienen prioridad sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporadas en este documento como referencia.

- 45 Debe entenderse que todas las cifras que expresan cantidades de ingredientes, porcentajes en peso, temperaturas, y así sucesivamente, que estén precedidas por la palabra "aproximadamente" son únicamente aproximaciones, de forma que pueden usarse variaciones ligeras por encima o por debajo del número establecido para conseguir sustancialmente los mismos resultados que el número establecido. Consecuentemente, salvo que se indique lo contrario, los parámetros numéricos precedidos por la palabra "aproximadamente" son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener. En el mejor de los casos, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al ámbito de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debería interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos indicados, y mediante la

aplicación de las técnicas de redondeo habituales.

Todas las mediciones están sujetas a un error experimental y están en el espíritu de la invención.

5 Según se usa en este documento, "polimorfos" se refiere a las formas cristalinas que tienen la misma estructura química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o de los iones que forman los cristales.

Según se usa en este documento, "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula y/o de un diol que no es cristalina. Un sólido amorfo no muestra un patrón definitivo de difracción por rayos X con una nitidez máxima.

10 Según se usa en este documento, el término "sustancialmente pura" significa que la forma cristalina del Compuesto (I) indicada contiene al menos aproximadamente el 90 % en peso, basado en el peso de dicha forma cristalina, de una forma elegida de entre la Forma N-1. El término "al menos aproximadamente el 90 % en peso," sin pretender limitar la aplicabilidad de la doctrina de los equivalentes al ámbito de la reivindicaciones, incluye, pero no se limita a,

15 por ejemplo, aproximadamente el 90, el 90, aproximadamente el 91, el 91, aproximadamente el 92, el 92, aproximadamente el 93, el 93, aproximadamente el 94, el 94, aproximadamente el 95, el 95, aproximadamente el 96, el 96, aproximadamente el 97, el 97, aproximadamente el 98, el 98, aproximadamente el 99, el 99, y aproximadamente el 100 % en peso, basado en el peso de la forma cristalina a la que se refiere. El resto de las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden comprender otras Formas del Compuesto (I) y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesado que aparecen, por ejemplo, cuando se prepara la forma cristalina.

20 Por ejemplo, una forma cristalina del Compuesto (I) puede considerarse sustancialmente pura si la forma cristalina contiene al menos el 90 % en peso, basado en el peso de dicha forma cristalina medido mediante un medio que es conocido actualmente y aceptado de forma general en la técnica, de una Forma elegida de entre la Forma N-1; y menos de aproximadamente el 10 % en peso, basado en el peso de dicha forma cristalina, de un material que comprende otras Formas del Compuesto (I) y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesado.

25 La presencia de impurezas de reacción y/o de impurezas de procesado puede ser determinada mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y/o espectroscopía infrarroja.

30 Según se usa en este documento, el parámetro "moléculas / unidad asimétrica" se refiere al número de moléculas del Compuesto (I) en la unidad asimétrica.

35 Según se usa en este documento, el parámetro celda unitaria "moléculas / celda unitaria" se refiere al número de moléculas del Compuesto (I) en la celda unitaria.

40 Cuando se disuelve, la forma cristalina del Compuesto (I) pierde su estructura cristalina, y por lo tanto se denomina una solución del Compuesto (I). Puede usarse al menos una forma cristalina del Compuesto (I) divulgada en este documento para la preparación de al menos una formulación líquida en la que se disuelve y/o se suspende al menos una forma cristalina del Compuesto (I).

45 Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad que, cuando es administrada sola o junto con un agente terapéutico adicional, es eficaz para prevenir, suprimir y/o mejorar una enfermedad y/o una afección y/o la progresión de una enfermedad y/o afección. Por ejemplo, los agentes antineoplásicos eficaces para prolongar la supervivencia del paciente inhiben el crecimiento celular de proliferación rápida asociado con el neoplasma o efectuar una regresión del neoplasma.

50 La expresión "amplificación génica", según se usa en este documento, significa la síntesis selectiva de un fragmento de ADN que da como resultado múltiples copias del gen Met o de un fragmento del cromosoma en el que está codificado el Met.

55 La expresión "mutación de Met activada" según se usa en este documento significa un cambio selectivo a la secuencia de ADN del Met que da como resultado una proteína Met que está fosforilada constitutivamente (es decir, permanentemente).

60 La expresión "estimulación del HGF", según se usa en este documento significa la capacidad del HGF de unirse a su receptor específico (Met) de una forma tal que activa el receptor para dar como resultado una respuesta fenotípica. En el caso del Met, ésta puede ser la proliferación, la motilidad, la diferenciación y/o la supervivencia celular.

65 El término "paciente" según se usa en este documento, engloba todas las especies de mamíferos, incluyendo seres humanos, vacas, caballos, perros y gatos.

Forma N-1

Una forma cristalina del Compuesto (I) comprende una forma cristalina pura denominada en este documento "Forma N-1" o "Forma N-1".

5 En una forma de realización, la Forma N-1 está caracterizada por unos parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

10 $a = 14,45 \text{ \AA}$
 $b = 19,21 \text{ \AA}$
 $c = 8,89 \text{ \AA}$
 $\alpha = 90,0^\circ$
 $\beta = 95,7^\circ$
 $\gamma = 90,0^\circ$

15 Grupo espacial: $P2_1/c$

Moléculas del Compuesto (I) / unidad asimétrica: 1

Volumen = 636 \AA^3

20 Densidad (calculada) = $1,388 \text{ g/cm}^3$,

25 en la que los parámetros de celda unitaria de la Forma N-1 están medidos a una temperatura de aproximadamente 25°C .

25 En una forma de realización, la Forma N-1 está caracterizada por unos parámetros de celda unitaria aproximadamente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

30 $a = 14,43 \text{ \AA}$
 $b = 19,17 \text{ \AA}$
 $c = 8,83 \text{ \AA}$
 $\alpha = 90,0^\circ$
 $\beta = 95,4^\circ$
 $\gamma = 90,0^\circ$

35 Grupo espacial: $P2_1/c$

Moléculas del Compuesto (I) / unidad asimétrica: 1

Volumen = 608 \AA^3

40 Densidad (calculada) = $1,401 \text{ g/cm}^3$,

40 en la que los parámetros de celda unitaria de la Forma N-1 están medidos a una temperatura de aproximadamente -30°C .

45 En otra forma de realización, la Forma N-1 está caracterizada por un patrón de PXRD simulado sustancialmente de acuerdo con el patrón mostrado en la Figura 1, y/o por un patrón de PXRD observado sustancialmente de acuerdo con el patrón mostrado en la Figura 1.

50 En otra forma de realización más, la Forma N-1 está caracterizada por un patrón de PXRD ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ a una temperatura de aproximadamente 25°C) que comprende cuatro o más, preferiblemente cinco o más, valores de

55 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) elegidos de entre: $6,2 \pm 0,2$; $7,7 \pm 0,2$; $11,0 \pm 0,2$; $12,2 \pm 0,2$; $18,5 \pm 0,2$; $21,6 \pm 0,2$; $22,2 \pm 0,2$; y $23,0 \pm 0,2$, en los que el patrón de PXRD de la Forma N-1 está medido a una temperatura de aproximadamente 25°C .

55 En otra forma de realización adicional más, la Forma N-1 está caracterizada por las coordenadas atómicas fraccionarias sustancialmente según se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1

Coordenadas atómicas fraccionarias para la Forma N-1 calculadas a una temperatura de aproximadamente 25°C							
Átomo	X	Y	Z	Átomo	X	Y	Z
Cl1	-0,25879	0,54806	0,19187	C30	0,05369	0,37612	0,58710
O2	0,21275	0,09822	0,63720	C31	0,65331	0,34642	0,96870
N3	-0,39114	0,44642	0,49461	C32	0,04657	0,30717	0,36490
N4	0,16557	0,28605	0,57700	C33	0,67162	0,28612	0,89630
O5	0,36855	0,31217	0,64881	C34	0,56491	0,36857	0,98620

N7	-0,43488	0,53891	0,33760	C35	0,20439	0,02824	0,69211
C8	0,21176	0,23135	0,52660	C36	0,11488	-0,00020	0,61721
O9	-0,13634	0,43919	0,31710	F37	-0,05473	0,45723	0,59400
O10	0,19309	0,20449	0,40331	H33	0,73439	0,27211	0,88590
C11	0,28846	0,20478	0,63751	H24	0,60718	0,20364	0,78383
N6	0,43110	0,22297	0,79501	H27	0,42861	0,34175	0,94169
C12	0,36144	0,25108	0,69081	H34	0,55268	0,41157	1,03560
C13	-0,36963	0,49202	0,38770	H17	0,47747	0,13662	0,90936
C14	-0,28286	0,48942	0,32891	H26	0,36196	0,06342	0,81942
C15	0,28651	0,13671	0,68670	H35A	0,25666	0,00131	0,66708
C16	-0,32784	0,39900	0,54240	H35B	0,20365	0,02963	0,79998
C17	0,42909	0,15513	0,83881	H36A	0,10541	-0,04704	0,65016
C18	0,08868	0,32198	0,50640	H36B	0,11740	0,00027	0,50966
C19	-0,21905	0,43952	0,38130	H36C	0,06440	0,02858	0,64256
C20	0,50799	0,26667	0,85370	H4	0,18518	0,30537	0,67457
C21	-0,24117	0,39288	0,49180	H32	0,06920	0,26925	0,30854
F22	0,72599	0,38614	1,02611	H30	0,08190	0,38654	0,68697
C23	-0,06396	0,39867	0,38541	H21	-0,19892	0,35762	0,53298
C24	0,59731	0,24605	0,83710	H16	-0,34175	0,36600	0,61810
F25	-0,06998	0,33052	0,16930	H7A	-0,42210	0,57221	0,26187
C26	0,36088	0,11125	0,78791	H7B	-0,49425	0,53888	0,37741
C27	0,49111	0,32781	0,92870	H28	-0,04457	0,45146	0,58425
C28	-0,02143	0,41399	0,52711	H29	-0,05781	0,33479	0,20830
C29	-0,02883	0,34571	0,30741	-	-	-	-

En una forma de realización adicional más, la Forma N-1 está caracterizada por un termograma de DSC que está sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura 2. La Forma N-1 puede estar caracterizada por un punto de fusión en el intervalo de desde aproximadamente 211 °C hasta aproximadamente 217 °C.

En otra forma de realización más, la Forma N-1 está caracterizada por un termograma de TGA, en el que la Forma N-1 no experimenta ninguna pérdida de peso, o una pérdida de peso mínima, durante el calentamiento a una temperatura de aproximadamente 175 °C.

Todavía en otra forma de realización adicional más, la Forma N-1 muestra un termograma de TGA sustancialmente igual al mostrado en la Figura 3.

En otra forma de realización, la Forma N-1 está caracterizada por unos espectros de resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssRMN) sustancialmente de acuerdo con los espectros mostrados en la Figura 4.

En otra forma de realización más, la primera forma cristalina del Compuesto (I) es sustancialmente pura.

Todavía en otra forma de realización adicional más, la primera forma cristalina del Compuesto (I) contiene al menos aproximadamente el 90 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente el 95 % en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente el 99 % en peso, basado en el peso de la primera forma cristalina, de la Forma N-1.

En otra forma de realización adicional más, una primera forma cristalina sustancialmente pura tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura, apareciendo menos de aproximadamente el 10 %, preferiblemente menos de aproximadamente el 5 %, y más preferiblemente menos de aproximadamente el 2 % del área total del pico del patrón de PXRD medido experimentalmente en los picos que están ausentes en el patrón de PXRD simulado. Más preferiblemente, la primera forma cristalina sustancialmente pura tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura, apareciendo menos de aproximadamente el 1 % del área total del pico del patrón de PXRD medido experimentalmente en los picos que están ausentes en el patrón de PXRD simulado.

En otra forma de realización, la primera forma cristalina del Compuesto (I) consiste esencialmente en la Forma N-1. La primera forma cristalina de esta forma de realización puede comprender al menos aproximadamente el 90 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente el 95 % en peso, y más preferiblemente al menos aproximadamente el 99 % en peso, basado en el peso de la primera forma cristalina, de la Forma N-1.

En otra forma de realización más, una composición farmacéutica comprende una primera forma cristalina; y al menos un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Todavía en otra forma de realización, una composición farmacéutica comprende la Forma N-1 sustancialmente pura; y al menos un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización adicional más, una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma N-1 se combina con al menos un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable para proporcionar al menos una composición farmacéutica.

- 5 Todavía otra forma de realización adicional proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa que comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto (I), en el que el Compuesto (I) se proporciona en una primera forma cristalina que comprende la Forma N-1. Preferiblemente, el paciente es un ser humano. El método de esta forma de realización puede usarse para el tratamiento de enfermedades proliferativas elegidas de 10 entre cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas / de vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomiosarcoma, glioblastomas / astrocitomas, melanoma, MFH / fibrosarcoma y mesotelioma; y preferiblemente, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico o cáncer de vejiga.
- 15 En una forma de realización adicional más, el método comprende la administración del Compuesto (I) en el que el Compuesto (I) consiste esencialmente en la Forma N-1.
- 20 La Forma N-1 es sorprendentemente de ventajosa porque tiene una combinación de propiedades que la hacen adecuada para la producción de un fármaco farmacéutico y para la administración del Compuesto (I) a un paciente. La Forma N-1 tiene una estabilidad química y física adecuada, tal como la estabilidad de la forma durante su procesado a la forma de dosificación deseada y/o la estabilidad durante el almacenamiento. La Forma N-1 muestra una estabilidad química y física adecuada según se indica mediante un ensayo en diversas condiciones diferentes de temperatura y humedad.
- 25 El Compuesto (I) puede administrarse mediante cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento previsto. Por ejemplo, el compuesto (I) puede administrarse por vía oral, mucosal, tópica, rectal, pulmonar, tal como mediante un aerosol para inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, 30 intramuscular, intraesternal y mediante técnicas de infusión, en formulaciones de dosificación unitarias que contienen los vehículos, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables.
- 35 En una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma N-1 cristalina del Compuesto (I) y al menos un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de la Forma N-1 del Compuesto (I).
- 40 Algunos vehículos, diluyentes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las 45 composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de D-a-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como tensioactivos TWEEN (ICI Americas, Inc., Delaware) u otras matrices poliméricas de administración similares, 50 proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sóblico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetil celulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. También pueden usarse ventajosamente ciclodextrinas tales como α , β y γ -ciclodextrinas, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquil ciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la administración de los compuestos de las 55 fórmulas descritas en este documento.
- 60 Cualquier composición farmacéutica contemplada en este documento puede ser administrada, por ejemplo, por vía oral mediante preparaciones orales aceptables y adecuadas. Algunos ejemplos de preparaciones orales incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, comprimidos; pastillas; tabletas; suspensiones acuosas u oleosas; polvos o 65 gránulos dispersables; emulsiones; cápsulas duras o blandas; jarabes; y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a su administración oral pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica y pueden contener al menos un agente elegido de entre agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, emolientes, antioxidantes y agentes conservantes.
- Algunos ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio y fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y acacia; y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.

Las suspensiones oleosas pueden prepararse, por ejemplo, suspendiendo la Forma N-1 del Compuesto (I) en cualquier aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuate; aceite de oliva; aceite de sésamo; y aceite de coco; o en aceites minerales, tales como, por ejemplo, parafina líquida.

- 5 Una composición farmacéutica contemplada en este documento también puede administrarse, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea y/o intramuscular a través de cualquier composición inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. La Forma N-1 puede disolverse y/o dispersarse en soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua; y suspensiones acuosas u oleosas, para proporcionar una composición inyectable.

10 Una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril puede prepararse, por ejemplo, mediante 1) la solución de la Forma N-1 del Compuesto (I) en una fase oleosa, tal como, por ejemplo, una mezcla de aceite soja y lecitina; 2) la combinación del Compuesto (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol; y 3) el procesado de la combinación para formar una microemulsión.

15 Cualquier composición farmacéutica contemplada en este documento puede administrarse adicionalmente, por ejemplo, mediante cualquier preparación rectal aceptable y adecuada, incluyendo, pero no se limita a, por ejemplo, un supositorio. Un supositorio puede prepararse mezclando la Forma N-1 del Compuesto (I) con al menos un excipiente no irritante adecuado que sea líquido a la temperatura rectal pero sólido a una temperatura por debajo de la temperatura rectal.

20 Cualquier composición farmacéutica contemplada en este documento puede ser administrada, por ejemplo, mediante cualquier preparación tópica aceptable y adecuada incluyendo, pero no se limitan a, por ejemplo, cremas; ungüentos; gelatinas; soluciones; suspensiones, parches transdérmicos; e inhaladores intranasales. Para los fines de esta solicitud, algunas preparaciones tópicas incluyen lavados y enjuagues bucales.

25 Para su administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. Adicionalmente pueden prepararse comprimidos y píldoras con membranas de barrera o recubrimientos entéricos tales como, por ejemplo, etil celulosa y polímeros del ácido metacrílico. Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes y aromatizantes. La Forma N-1 del Compuesto (I) puede mezclarse con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, alquil ésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y después comprimirse o encapsularse para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener adicionalmente polímeros hinchables tales como hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa y povidona, para proporcionar formulaciones de liberación sostenida.

30 35 40 45 La composición farmacéutica se elabora preferiblemente en una forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad en particular del principio activo. Algunos ejemplos de dichas unidades de dosificación eran comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, éstos pueden contener una cantidad del Compuesto (I) de entre aproximadamente 1 y 200 mg, preferiblemente de entre aproximadamente 1 y 150 mg, más preferiblemente de entre aproximadamente 5 y 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo de la afección del paciente y de otros factores, pero de nuevo, puede ser determinada mediante el uso de métodos rutinarios.

50 55 Algunas formulaciones adecuadas para su administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semiliquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, ungüentos, cremas o pastas) y gotas para su administración en el ojo, el oído o la nariz. Una dosis tópica adecuada del principio activo de un compuesto de la invención es de entre 0,1 mg y 150 mg administrados entre una y cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para su administración tópica, el principio activo puede comprender entre el 0,001 % y el 10 % p/p, por ejemplo, entre el 1 % y el 2 % en peso de la formulación, aunque también puede comprender tanto como el 10 % p/p, pero preferiblemente no más del 5 % p/p, y más preferiblemente entre el 0,1 % y el 1 % de la formulación.

60 65 Cuando se formula en un ungüento, la Forma N-1 puede emplearse con una base de ungüento bien parafínica o bien miscible con el agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de la crema puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % p/p de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto que mejore la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel o de otras áreas afectadas. Algunos ejemplos de dichos mejoradores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

El Compuesto (I) también puede ser administrado mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración transdérmica se llevará a cabo mediante el uso de un parche, bien del tipo de depósito y membrana porosa, o bien de la variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se administra de forma continua

desde el depósito o las microcápsulas a través de la membrana del adhesivo permeable al agente activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del receptor. Si el agente activo es absorbido a través de la piel, se administra un flujo controlado y predeterminado del agente activo al receptor. En el caso de las microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como membrana.

5 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede ser constituida a partir de ingredientes conocidos de una forma conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o tanto con una grasa como con un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto a una emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersada en aceite de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y los estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen el tensioactivo TWEEN 60, el tensioactivo SPAN 80 (ICI Americas Inc., Delaware), alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

10

15

La elección de los aceites o las grasas adecuados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, dado que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que probablemente se usen en las formulaciones farmacéuticas en emulsión es muy baja. Por lo tanto, la crema debería ser preferiblemente un producto o sin grasa, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar pérdidas desde los tubos o los recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada mono o dibásicos tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-ethylhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos con un alto punto de fusión tales como parafina blanca blanda y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

30 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones y suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles mediante el uso de uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral, o mediante el uso de otros agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. La Forma N-1 del Compuesto (I) puede disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede ser administrado mediante inyección como una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, glucosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización con cosolvente (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, tensioactivo TWEEN 80).

35

40 40 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil blando, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico hallan uso en la preparación de inyectables.

50 Los supositorios para la administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que sean sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal, y que por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

55 La composición farmacéutica de esta invención puede prepararse de acuerdo con los métodos convencionales de Farmacia. La composición farmacéutica puede ser sometida a operaciones farmacéuticas convencionales tales como una esterilización y/o puede contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agente humectantes, emulsionantes, tampones etc.

60 Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden el Compuesto (I); y opcionalmente un agente adicional elegido de entre un agente inhibidor de cinasa (una molécula pequeña, un polipéptido, un anticuerpo, etc.), un inmunosupresor, un agente antineoplásico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio, un agente antifúngico, un antibiótico o un compuesto antihiperproliferativo vascular; y cualquier vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de las fórmulas descritas en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, por ejemplo, agentes inhibidores de cinasa (una molécula pequeña, un polipéptido, un anticuerpo, etc.), inmunosupresores, agentes antineoplásicos, agentes antivíricos, agentes antiinflamatorios, agentes antifúngicos, antibióticos o compuestos antihiperproliferativos vasculares.

65

Composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma N-1 del Compuesto (I)

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden (i) partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1; (ii) un estabilizante; y (iii) al menos un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable; en las que dichas partículas tienen un diámetro (D_{90}) en el intervalo de entre 1 y 50 micrómetros, y dicho estabilizante está dispuesto en dichas partículas. El término "dispuesto" se usa en este documento para indicar que el estabilizante tiene un contacto suficiente con las partículas de la Forma N-1 del Compuesto (I) para minimizar o prevenir la conversión de las partículas de la Forma N-1 en otra forma, incluyendo la conversión al sesquihidrato de la Forma H1.5-1 tras su exposición a humedad o al agua. El estabilizante puede proporcionar un recubrimiento parcial o total de las superficies de las partículas, o como alternativa puede estar parcial o completamente adsorbido en las superficies de las partículas y/o en las partículas.

Composiciones farmacéuticas en microsuspensión que comprenden la Forma N-1 del Compuesto (I)

La Forma N-1 pura del Compuesto (I) tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 0,25 µg/ml a pH 7,4 y a la temperatura ambiente. Sin embargo, en presencia de un medio acuoso, la Forma N-1 cristalina pura puede convertirse en el sesquihidrato cristalino de la Forma H1.5-2. El sesquihidrato de la Forma 1.5-2 tiene una menor solubilidad en agua en comparación con la Forma N-1, y por lo tanto, una velocidad de disolución menor y una menor biodisponibilidad. Un método para aumentar la biodisponibilidad de los compuestos en suspensión es aumentar el área superficial de las partículas en contacto con el medio acuoso, lo que puede conseguirse disminuyendo el tamaño de partícula. Sin embargo, unas reducciones en el tamaño de partícula por debajo de unos diámetros de aproximadamente un micrómetro requieren una molienda especializada y unas técnicas de dispersión para preparar, estabilizar y esterilizar las suspensiones submicrométricas. Se desea una suspensión acuosa del Compuesto (I) en la Forma N-1 que tenga una resistencia suficiente a la conversión en el sesquihidrato de la Forma H1.5-2 para permitir su administración oral.

Los solicitantes han encontrado sorprendentemente una composición farmacéutica acuosa adecuada para proporcionar el Compuesto (I) con una biodisponibilidad suficiente para permitir su administración oral. La composición farmacéutica es una microsuspensión acuosa que comprende partículas del Compuesto (I) dispersadas en un medio acuoso. Las partículas del Compuesto (I) están en la Forma N-1 cristalina anhidra y se proporcionan con una resistencia suficiente a la hidratación para prevenir y/u obstaculizar la conversión en el sesquihidrato cristalino de la Forma H1.5-2 en el medio acuoso antes de su administración. Al mantener las partículas en la Forma N-1 anhidra, el Compuesto (I) puede proporcionarse en una microsuspensión acuosa con una solubilidad, una velocidad de solución y/o una biodisponibilidad suficientes para permitir la administración oral del Compuesto (I). Además, la microsuspensión puede prepararse mezclando en seco las partículas del Compuesto (I), en la Forma N-1, en un vehículo acuoso para proporcionar una microsuspensión acuosa estable del Compuesto (I), en la Forma N-1, y que por lo tanto no requiere unas técnicas especializadas de molienda y preparación.

La microsuspensión comprende partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1, en la que dichas partículas tienen un diámetro de partícula, caracterizado por un valor de D_{90} , en el intervalo de desde 1 hasta 50 micrómetros, preferiblemente en el intervalo de desde 1 hasta 30 micrómetros, y más preferiblemente, en el intervalo de desde 1 hasta 20 micrómetros. El análisis del tamaño de partícula para determinar los valores de D_{90} puede llevarse a cabo mediante diversas técnicas conocidas en la técnica, tales como, por ejemplo, técnicas basadas en dispersión de la luz y análisis de imágenes. La concentración de partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1 de la microsuspensión puede estar en el intervalo de desde 0,1 hasta 50 mg/ml, preferiblemente, en el intervalo de desde 1 hasta 40 mg/ml, y más preferiblemente, en el intervalo de desde 2 hasta 30 mg/ml. Algunos ejemplos incluyen microsuspensiones con unas concentraciones de 2 mg/ml, de 5 mg/ml, de 10 mg/ml y de 20 mg/ml.

El medio acuoso de la microsuspensión comprende agua y opcionalmente otros disolventes miscibles con el agua. Normalmente, el medio acuoso comprende al menos el 90 % en peso, preferiblemente al menos el 95 % en peso, y más preferiblemente, al menos el 99 % en peso de agua, basado en el peso del medio acuoso. En una forma de realización, el medio acuoso está sustancialmente exento de otros disolventes miscibles con el agua, y comprende, por ejemplo, al menos el 99,8 % en peso, preferiblemente, al menos el 99,9 % en peso, y más preferiblemente el 99,95 % en peso de agua, basado en el peso del medio acuoso.

La microsuspensión también comprende un estabilizante para minimizar o prevenir la conversión de la Forma N-1 en el sesquihidrato de la Forma H1.5-2 en el medio acuoso. El estabilizante se disuelve en el medio acuoso usado para la preparación de la microsuspensión del Compuesto (I). Algunos ejemplos de estabilizantes adecuados incluyen polímeros de éter de celulosa, tales como, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), metil celulosa (MC) e hidroxipropil celulosa (HPC). Las cantidades adecuadas del estabilizante en la microsuspensión incluyen entre el 0,01 % y el 5 % p/v; entre el 0,05 % y el 5 % p/v; y entre el 0,1 % y el 4 % p/v. En una forma de realización, el estabilizante está parcial o completamente dispuesto en las partículas del Compuesto (I).

En una forma de realización, la microsuspensión comprende partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1 que están dispersadas en un medio acuoso; dichas partículas tienen un diámetro (D_{90}) en el intervalo de entre 1 y 30 micrómetros; y se elige un estabilizante de entre un polímero de éter de celulosa; en la que el estabilizante está

dispuesto en las partículas. Algunos ejemplos de polímeros de éter de celulosa incluyen hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y/o metil celulosa.

5 La microsuspensión puede comprender opcionalmente un tensioactivo para mejorar la humectación de las partículas sólidas durante la reconstitución de la microsuspensión. Algunos tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos catiónicos, aniónicos y no iónicos. En la microsuspensión puede emplearse un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos adecuada. Algunos ejemplos específicos de tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ésteres de sorbitano tales como monooleato de polioxietileno (20) sorbitano, alquilsulfatos de sodio tales como lauril sulfato de sodio, y/o copolímeros tribloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno tales como los tensioactivos PLURONIC® (ICI Americas, Delaware). La microsuspensión puede comprender entre el 0,01 y el 2 % p/v de tensioactivo, preferiblemente entre el 0,05 y el 2 % p/v de tensioactivo, y más preferiblemente, entre el 0,1 y el 2 % p/v de tensioactivo, basado en el volumen de la microsuspensión.

10 15 La microsuspensión puede comprender opcionalmente un agente suspensor para minimizar o prevenir la aglomeración y/o la precipitación de las partículas del Compuesto (I). Algunos agentes suspensores incluyen celulosa microcristalina, tales como, por ejemplo, la celulosa microcristalina AVICEL® PH 101, PH 103, PH 105 y PH 200 (FMC Corporation, Delaware). En la microsuspensión puede emplearse uno o más agentes suspensores. La microsuspensión puede comprender una cantidad del agente suspensor en el intervalo de entre el 0,1 y el 5 % p/v, preferiblemente de entre el 0,2 y el 4 % p/v, y más preferiblemente de entre el 0,2 y el 3 %, basado en el volumen de 20 la microsuspensión.

25 La microsuspensión puede comprender opcionalmente otros aditivos y/o adyuvantes de formulación. Algunos ejemplos incluyen agentes saborizantes y edulcorantes tales como sorbitol, manitol, aspartamo, sacarosa, y otros disponibles comercialmente edulcorantes. Un edulcorante es el jarabe simple, una solución de sacarosa en agua usada en las formulaciones farmacéuticas. Otros aditivos incluyen tampones tales como ácidos débiles, bases débiles o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los tampones preferidos son materiales solubles en agua tales como ácido fosfórico, ácido acético, sus sales, o mezclas de los mismos, que pueden usarse para mantener un pH en el intervalo de 5 - 7 en la microsuspensión. También pueden añadirse conservantes, tales como metil o propil parabenos, o mezclas de los mismos.

30 35 La microsuspensión puede prepararse mediante la adición de las partículas del Compuesto (I), en la Forma N-1, con un vehículo farmacéutico que comprende el medio acuoso, uno o más estabilizantes, uno o más tensioactivos, uno o más agentes suspensores, y opcionalmente otros aditivos. Pueden emplearse diversas técnicas tales como agitación, mezcla, agitación vortical y/o aplicación de ultrasonidos para dispersar las partículas del Compuesto (I), en la Forma N-1, en el vehículo.

En una forma de realización se proporciona la microsuspensión comprendiendo:

40 a) entre el 0,1 y el 5 % (p/v) de estabilizante;
 b) entre el 0,1 y el 5 % (p/v) de celulosa microcristalina;
 c) entre el 0,01 y el 2 % (p/v) de éster de sorbitano, lauril sulfato de sodio, sulfato de dodecilo y/o copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno; y
 d) entre el 1 y el 40 % (p/v) de edulcorante,

45 50 Por ejemplo, en la presente forma de realización, el estabilizante puede elegirse de entre hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y/o metil celulosa.

Composición farmacéutica en comprimido que comprende la Forma N-1 del Compuesto (I)

55 50 La Forma N-1 pura del Compuesto (I) tiene el potencial de convertirse en el sesquihidrato de la Forma H1.5-2 en solución acuosa o en condiciones de elevada humedad. Las composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden la Forma N-1 del Compuesto (I) requieren una estabilidad física suficiente para resistir el cambio de la forma cristalina durante el almacenamiento, especialmente en condiciones de almacenamiento con una elevada humedad. Además, la composición farmacéutica sólida debe experimentar una rápida disagregación y/o disolución tras su administración oral.

60 65 Los solicitantes han encontrado sorprendentemente una composición farmacéutica en comprimido que comprende el Compuesto (I) en la Forma N-1 cristalina que tiene una estabilidad física suficiente y una disagregación y disolución adecuadas tras su administración a un paciente. El comprimido comprende partículas micronizadas del Compuesto (I) en la Forma N-1; un estabilizante; un disgregante, agentes de relleno, y opcionalmente otros adyuvantes, tales como deslizantes y/o lubricantes. El estabilizante también puede unir entre sí los componentes del comprimido.

65 Algunos procesos adecuados para la preparación del comprimido incluyen un proceso de granulación en húmedo. El proceso de granulación en húmedo incluye una etapa de incorporación del estabilizante en el fluido de granulación acuoso que ayuda a mantener el Compuesto (I) en la Forma N-1 anhidra durante el procesado. El estabilizante puede añadirse como una solución o como una espuma. La incorporación del estabilizante en la formulación mejora

la estabilidad de la forma N-1 anhidra en el comprimido, incluyendo durante el almacenamiento del comprimido en unas condiciones aceleradas de almacenamiento.

- 5 El comprimido comprende partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1, en el que dichas partículas tienen un diámetro de partícula, caracterizado por un valor de D_{90} , en el intervalo de entre 1 y 50 micrómetros, preferiblemente en el intervalo de entre 1 y 30 micrómetros, y más preferiblemente, en el intervalo de entre 1 y 20 micrómetros. Las partículas micronizadas del Compuesto (I) pueden prepararse mediante diversas técnicas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, molienda por chorro y molienda por impacto.
- 10 En una forma de realización, el comprimido comprende partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1, en el que dichas partículas tienen un diámetro caracterizado por un valor de D_{90} , en el intervalo de entre 1 y 50 micrómetros, preferiblemente en el intervalo de entre 1 y 30 micrómetros, y más preferiblemente, en el intervalo de entre 1 y 20 micrómetros; y estabilizante dispuesto en las partículas. Algunos ejemplos de estabilizantes adecuados, que también 15 pueden unir el comprimido entre sí, incluyen hidroxi propil metil celulosa (HPMC), metil celulosa (MC) e hidroxi propil celulosa (HPC). El estabilizante está dispuesto en las partículas para prevenir o proporcionar resistencia frente a la conversión de la Forma N-1 en otra forma, incluyendo el sesquihidrato de la forma H1.5-1.

En una forma de realización, el comprimido comprende: (i) entre el 10 y el 50 % en peso, preferiblemente entre el 15 y el 25 % en peso, del Compuesto (I) en la Forma N-1; (ii) entre el 2 y el 12 % en peso, preferiblemente entre el 5 y 20 el 9 % en peso, de disgregante; (iii) entre el 1 y el 7 % en peso, preferiblemente entre el 3 y el 5 % en peso, de estabilizante; (iv) entre el 28 y el 87 % en peso, preferiblemente, entre el 59 y el 77 % en peso, de agente de relleno; (v) entre el 0,1 y el 1,5 % en peso, preferiblemente entre el 0,3 y el 0,9 % en peso, de lubricante; y (vi) entre el 0,1 y el 1,5 % en peso, preferiblemente, entre el 0,2 y el 0,6 % en peso, de deslizante, basado en el peso total del 25 comprimido, en el que el Compuesto (I) en la Forma N-1 se proporciona como partículas con un diámetro de partícula, caracterizado por un valor de D_{90} , en el intervalo de entre 5 y 50 micrómetros, preferiblemente en el intervalo de entre 1 y 30 micrómetros, y más preferiblemente, en el intervalo de entre 1 y 20 micrómetros; y dicho estabilizante está dispuesto en dichas partículas de la Forma N-1. Algunos estabilizantes adecuados, que también 30 unen el comprimido entre sí, incluyen hidroxipropil metil celulosa (HPMC), metil celulosa (MC) e hidroxipropil celulosa (HPC). Algunos agentes de relleno adecuados incluyen celulosa microcristalina, manitol, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, fosfato dicálico, sulfato de calcio, silicato de calcio y sorbitol. Algunos disgregantes adecuados 35 incluyen croscarmelosa de sodio, almidón, metil celulosa, crospovidona y glucolato sódico de almidón. Algunos deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio precipitado, sílice y talco. Algunos lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, oleato de sodio, estearato de sodio, fumarato de sodio, benzoato de sodio y acetato de sodio. El comprimido puede formularse con diferentes dosis; por ejemplo, 25 mg, 50 mg y 100 mg del Compuesto (I) en la Forma N-1.

En una forma de realización adicional, el comprimido comprende: (i) un 20 % en peso del Compuesto (I) en la Forma N-1; (ii) un 7 % en peso de croscarmelosa de sodio; (iii) un 4 % en peso de hidroxipropil celulosa; (iv) un 68 % en peso de celulosa microcristalina; (v) un 0,6 % en peso de estearato de magnesio; y (vi) un 0,4 % en peso de dióxido 40 de silicio; basado en el peso total del comprimido.

El factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), también conocido como factor de dispersión (SF), debido a su capacidad para desestabilizar la formación de colonias *in vitro*, es una citocina derivada del mesénquima conocida por inducir múltiples respuestas pleiotrópicas en células normales y neoplásicas (Sonnenberg et al., J. Cell Biol. 123: 45 223 - 235 (1993); Matsumoto et al., Crit. Rev. Oncog., 3: 27 - 54 (1992); y Stoker et al., Nature, 327: 239 - 242 (1987)). Se sabe que estas respuestas incluyen la proliferación tanto en células epiteliales como endoteliales, la 50 disociación de las colonias epiteliales en células individuales, la estimulación de la motilidad (motogénesis) de las células epiteliales, la supervivencia celular, la inducción de la morfogénesis celular (Montesano et al., Cell, 67: 901 - 908 (1991)) y la promoción de la invasión (Stella et al., Int. J. Biochem. Cell Biol., 12: 1357 - 1362 (1999) y Stuart et al., Int. J. Exp. Path., 81: 17 - 30 (2000)), todos procesos críticos subyacentes en la metástasis. También se ha informado de que el HGF promueve la angiogénesis (Bussolino et al., J. Cell Biol., 119: 629 - 641 (1992)). Además, el HGF juega un papel crítico la regeneración de los tejidos, en la curación de heridas y en los procesos embrionarios normales, todos los cuales son dependientes tanto de la motilidad como de la proliferación celular.

55 El HGF inicia estos procesos fisiológicos a través de una unión de alta afinidad a su receptor específico, el receptor de la cinasa de tirosina de proteína Met, un protooncogén identificado (Park et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 84: 6379 - 6383 (1987) y Bottaro et al., Science, 251: 802 - 804 (1991)). La forma madura del Met consiste en una subunidad α externa muy glucosilada, así como una subunidad β con un gran dominio extracelular, un segmento transmembranal y un dominio citoplasmático de cinasa de tirosina. El acoplamiento del ligando induce la dimerización del Met, que da como resultado un receptor autofosforilado activado. La activación del Met promueve las cascadas de transducción de señales definidas por la transfosforilación de residuos de tirosina citoplasmáticos clave responsables de reclutar múltiples proteínas efectoras (Furge et al., Oncogene, 19: 5582 - 5589 (2000)). Estas incluyen la subunidad p85 de la PI3-cinasa, la fosfolipasa Cy (Gaul et al., Oncogene, 19: 1509 - 1518 (2000)), Grb2 y las proteínas adaptadoras She, la fosfatasa de proteína SHP2 y Gab1. El último adaptador ha surgido como la principal molécula de anclaje que es fosforilada anterógradamente en respuesta a la ocupación del ligando (Schaeper et al., J. Cell Biol., 149: 1419 - 1432 (2000); Bardelli, et al., Oncogene, 18: 1139 - 1146 (1999) y Sachs et 60 65

al., *J. Cell Biol.*, 150: 1375 - 1384 (2000)). Se ha informado de la activación de otras moléculas de señalización en células estimuladas por el HGF, lo más notablemente Ras, cinasas MAP, STATs, ERK-1, -2 y FAK (Tanimura et al., *Oncogene*, 17: 57 - 55 (1998); Lai et al., *J. Biol. Chem.*, 275: 7474 - 7480 (2000) y Furge et al., *Oncogene*, 19: 5582 - 5589 (2000)). El papel de muchas de estas moléculas de señalización ha sido bien establecido en la proliferación celular.

El Met, denominado también receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR), es expresado predominantemente en las células epiteliales, pero también se ha identificado en células endoteliales, en mioblastos, en células hematopoyéticas y en neuronas motoras. La sobreexpresión del HGF y la activación del Met se han asociado con la aparición y la progresión de varios tipos diferentes de tumores, así como con la promoción de la enfermedad metastásica. Las pruebas iniciales que relacionaban el Met con el cáncer han sido apoyadas por la identificación de las mutaciones sin sentido en el dominio de cinasa, que predisponen a los individuos a papilomas renales (PRC) y a carcinomas hepatocelulares (HCC) (Lubensky et al., *Amer. J. Pathology*, 155: 517 - 526 (1999)). También se han identificado formas mutadas del Met en el cáncer de ovario, en el HCC en la niñez, en el carcinoma gástrico, en carcinomas de las células escamosas de cabeza y cuello, en el carcinoma pulmonar no microcítico, en la metástasis colorrectal (Christensen et al., *Cancer Res.*, 63: 7345 - 7355 (2003); Lee et al., *Oncogene*, 19: 4947 - 4953 (2000) y Direnzo et al., *Clin. Cancer Res.*, 1: 147 - 154 (1995)). Además, las pruebas adicionales que apoyan el papel del Met en el cáncer se basan en la sobreexpresión del HGF y del receptor Met en varias formas de tumores, incluyendo carcinomas de tiroides, de ovario y de páncreas. También se ha demostrado que está amplificado en la metástasis hepática de carcinomas colorrectales (Rong et al., *Cancer Res.*, 55: 1963 - 1970 (1995); Rong et al., *Cancer Res.*, 53: 5355 - 5360 (1993); Kenworthy et al., *Br. J. Cancer*, 66: 243 - 247 (1992) y Scarpino et al., *J. Pathology*, 189: 570 - 575 (1999)). El TPR-Met (una forma activada forma similar al BCR/Abl en el CML) ha sido descrito e identificado en el carcinoma gástrico humano (Proc. Natl. Acad. Sci., 88: 4892 - 4896 (1991)). En los pacientes con carcinoma de mama invasivo, y en un reciente estudio con pacientes de cáncer de pulmón no microcítico, la expresión tanto del receptor como del ligando es un factor pronóstico de una disminución en la supervivencia, que relaciona adicionalmente el Met con la progresión tumoral (Camp et al., *Cancer*, 86: 2259 - 2265 (1999) y Masuya et al., *Br. J. Cancer*, 90: 1555 - 1562 (2004)). En general, la mayoría de los tumores y líneas celulares tumorales de los seres humanos de origen mesenquimático expresan inapropiadamente el HGFR y/o el HGF.

Numerosos datos experimentales apoyan el papel del HGF y del Met en la invasión, el crecimiento, la supervivencia y la progresión tumorales, que conducen finalmente a las metástasis. Preclínicamente, la expresión transgénica del HGF da como resultado un fenotipo metastásico (Takayama et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 94: 701 - 706 (1997)) y un Met amplificado / sobreexpresado que transforma espontáneamente las células NIH-3T3 (Cooper et al., *EMBO J.*, 5: 2623 - 2628 (1986)).

Se ha demostrado que algunos agentes biológicos, tales como ribozimas, anticuerpos y ARN antisentido dirigidos al HGF o al Met, inhiben la oncogénesis (Stabile et al., *Gene Therapy*, 11: 325 - 335 (2004); Jiang et al., *Clin. Cancer Res.*, 9: 4274 - 4281 (2003) y Genentech, Patente de EE.UU. N° 6.214.344 (2001)). Por lo tanto, se espera que moduladores selectivos de cinasa de molécula pequeña dirigidos al Met tengan un potencial terapéutico para el tratamiento de cánceres en los que la activación del receptor Met juega un papel crítico en el desarrollo y la progresión de tumores primarios y metástasis secundarias. También se sabe que el HGF regula la angiogénesis, un proceso crítico en el crecimiento y la diseminación de tumores. Por lo tanto, existe un potencial para esta clase de moduladores de impactar en las enfermedades dependientes de la angiogénesis, así como de que puedan influir, entre otras, en la retinopatía diabética, en la degeneración macular, en la obesidad y en enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide.

El Compuesto (I) es útil para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, de cánceres dependientes de la activación del Met. La activación del Met está regulada por la amplificación génica, una mutación activada del Met y/o una estimulación del HGF. Por lo tanto, el tratamiento comprende la administración al paciente del Compuesto (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable. Se ha averiguado que el Compuesto (I) es especialmente útil para el tratamiento del cáncer debido a una potencia aumentada con respecto a los inhibidores conocidos de la cinasa del Met.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento del cáncer que comprende la administración del Compuesto (I) a un mamífero en necesidad del mismo, en la que el Compuesto (I) está en la Forma N-1 cristalina. El método de esta forma de realización puede usarse para el tratamiento de diversos cánceres, incluyendo, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas / vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdiosarcoma, histiocitoma fibroso maligno (MFH), fibrosarcoma, glioblastomas / astrocitomas, melanoma y mesotelioma. Preferiblemente, el método de esta forma de realización se usa para el tratamiento del cáncer de pulmón, del cáncer de cabeza y cuello, del cáncer gástrico o del cáncer de vejiga. Preferiblemente se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto (I), en la que el Compuesto (I) está en una Forma N-1 cristalina.

En una forma de realización se proporciona un compuesto de la invención para su uso en métodos para el tratamiento del cáncer en un paciente, en los que el cáncer depende de la activación del Met, en los que la activación del Met está regulada por la amplificación génica, una mutación activada del Met y/o una estimulación del HGF, que comprende la administración al paciente en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto (I), en la que el Compuesto (I) está en una Forma N-1 cristalina.

5 En otra forma de realización, el método para el tratamiento al menos del cáncer implica proporcionar la administración de la Forma N-1 del Compuesto (I), en la que la Forma N-1 es sustancialmente pura.

10 La cantidad del Compuesto (I) que se administra y el régimen de dosificación para el tratamiento de un cáncer en particular dependen de varios factores, incluyendo la edad, el peso, el sexo y el estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y la frecuencia de administración y el compuesto empleado en particular. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede ser determinado rutinariamente mediante el uso de los métodos habituales. Puede ser apropiada una dosis diaria de entre 15 aproximadamente 0,01 y 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y lo más preferiblemente de entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede ser administrada en entre una y cuatro dosis al día.

20 En el tratamiento del cáncer a menudo es ventajosa una combinación de agentes quimioterapéuticos y/u otros tratamientos (por ejemplo, terapia con radiación). El segundo (o tercero) agente puede tener un mecanismo de acción igual o diferente al del agente terapéutico primario. Puede ser especialmente útil el empleo de combinaciones de 25 fármacos citotóxicos en las que los dos o más fármacos que se van a administrar actúan de formas diferentes o en fases diferentes del ciclo celular, y/o en los que los dos o más fármacos tienen unas toxicidades o efectos secundarios solapantes, y/o en las que cada uno de los fármacos que se van a combinar tiene una eficacia demostrada en el tratamiento del estado patológico en particular manifestado por el paciente.

30 Consecuentemente, el Compuesto (I) puede administrarse junto con otros tratamientos antineoplásicos útiles en el tratamiento del cáncer o de otras enfermedades proliferativas. La invención en este documento comprende adicionalmente el uso de la Forma N-1 del Compuesto (I) en la preparación de medicamentos para el tratamiento del cáncer, y/o comprende el envasado de la Forma N-1 del Compuesto (I) de este documento junto con las 35 instrucciones sobre el compuesto que se va a usar junto con otros agentes antineoplásicos o citotóxicos, y tratamientos para el tratamiento del cáncer. La presente invención comprende combinaciones de la Forma N-1 del Compuesto (I) y uno o más agentes adicionales en forma de un kit, por ejemplo, en el que están empaquetados conjuntamente o dispuestos en envases individuales para ser vendidos conjuntamente como un kit, o en el que están empaquetados para ser formulados conjuntamente.

40 El Compuesto (I) puede ser formulado o administrado conjuntamente con otros agentes terapéuticos que se eligen por su particular utilidad para abordar los efectos secundarios asociados con las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, el Compuesto (I) puede ser formulado con agentes para prevenir las náuseas, la hipersensibilidad y la irritación gástrica, tales como antieméticos y antihistamínicos H₁ y H₂.

45 La expresión "tratamiento antineoplásico" incluye, pero no se limita a, por ejemplo, terapia de radiación y cirugía.

50 Los otros agentes antineoplásicos pueden elegirse de entre uno o más de los siguientes: agentes alquilantes (incluyendo mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, derivados de etilenimina y triacenos); antiangiogénicos (incluyendo inhibidores de la metaloproteína de la matriz); antimetabolitos (incluyendo 55 inhibidores de la desaminasa de adenosina, antagonistas del ácido fólico, análogos de purina y análogos de pirimidina); antibióticos o anticuerpos (incluyendo anticuerpos monoclonales, CTLA-4 anticuerpos, antraciclinas); inhibidores de la aromatasa; modificadores de respuesta del ciclo celular; enzimas; inhibidores de la transferasa de farnesilo-proteína; agentes hormonales y antihormonales y esteroides (incluyendo análogos sintéticos, glucocorticoides, estrógenos / antiestrógenos [por ejemplo, SERMs], andrógenos / antiandrógenos, progestágenos, 60 agonistas del receptor de la progesterona y agoristas y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH]); moduladores del sistema del factor de crecimiento insulinoide (IGF) / receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGFR) (incluyendo inhibidores del IGFR1); inhibidores de la señalización por integrinas; inhibidores de cinasa (incluyendo inhibidores de multicinasa y/o inhibidores de la cinasa Src o Src/abl, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina [CDK], anticuerpos panHer, Her-1 y Her-2, inhibidores del VEGF, incluyendo anticuerpos anti-VEGF, inhibidores del EGFR, inhibidores de las proteínas activadas por mitógenos [MAP], inhibidores de la MEK, inhibidores de la cinasa Aurora, inhibidores del PDGF, y otros inhibidores de cinasa de tirosina o inhibidores de cinasa de serina / treonina; agentes desestabilizadores de los microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizadores de los microtúbulos tales como taxanos, y las epotilonas naturales y sus análogos sintéticos y semisintéticos; agentes desestabilizadores de la unión de los microtúbulos (incluyendo alcaloides de la vinca); inhibidores de la topoisomerasa; inhibidores de la transferasa de prenil-proteína; complejos de coordinación de platino; inhibidores de la transducción de señales; y otros agentes usados como agentes antineoplásicos y citotóxicos tales como modificadores de la respuesta biológica, factores de crecimiento e inmunomoduladores.

Cuando se emplean los anteriores otros agentes terapéuticos junto con el Compuesto (I), pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Physicians' Desk Reference (PDR) o determinadas de otro modo por el experto habitual en la técnica.

- 5 En otra forma de realización, la Forma N-1 del Compuesto (I) se usa para el tratamiento del cáncer de pulmón, del cáncer de cabeza y cuello, del cáncer gástrico y/o del cáncer de vejiga.
- En una forma de realización, el paciente es un animal.
- 10 En otra forma de realización, el paciente es una especie de mamífero que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, seres humanos y animales domésticos, tales como, por ejemplo, perros, gatos y caballos.
- En una forma de realización, la presente invención proporciona la Forma N-1 del Compuesto (I) para uso en terapia.
- 15 En una forma de realización se proporciona la Forma N-1 del Compuesto (I) para su uso en el tratamiento del cáncer. Preferiblemente, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas / vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomiosarcoma, melanoma, glioblastomas / astrocitomas, MFH / fibrosarcoma o mesotelioma.
- 20
- En una forma de realización se proporciona la Forma N-1 del Compuesto (I) para su uso en el tratamiento del cáncer. Preferiblemente, el cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas / vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rhabdomiosarcoma, melanoma, glioblastomas / astrocitomas, MFH / fibrosarcoma o mesotelioma.
- 25

Métodos de preparación y caracterización

- 30 Las formas cristalinas pueden prepararse mediante diversos métodos, incluyendo, pero no se limitan a, por ejemplo, cristalización o recristalización en una mezcla disolvente adecuada; sublimación; crecimiento a partir de un fundido; transformación en una fase sólida desde otra fase; cristalización en un fluido supercrítico; y pulverización a chorro. Algunas técnicas de cristalización o de recristalización de forma cristalinas desde una mezcla disolvente incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, evaporación del disolvente; disminución de la temperatura de la mezcla disolvente; siembra de cristales en una mezcla disolvente supersaturada del compuesto y/o de una sal del mismo; liofilización de la mezcla disolvente; y adición de antisolventes (contrasolventes) de la mezcla disolvente. Para la preparación de las formas cristalinas que incluyen polimorfos pueden emplearse técnicas de cristalización de alto rendimiento.
- 35
- 40 Los cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, los procedimientos de preparación y la caracterización de cristales de fármacos, se analizan en Byrn, S. R. et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2^a Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).
- 45 En la técnica de cristalización en la que se emplea un disolvente, el (los) disolvente(s) se elige(n) normalmente según uno o más factores que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la solubilidad del compuesto; la técnica de cristalización utilizada; y la presión de vapor del disolvente. Pueden emplearse combinaciones de disolventes. Por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para proporcionar una solución a la que después se añade un antisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y precipitar la formación de los cristales. Un antisolvente es un disolvente en el que un compuesto tiene una baja solubilidad.
- 50
- 55 En un método que puede usarse en la preparación de los cristales se suspende y/o se agita un compuesto en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión, que puede calentarse para promover la solución. El término "suspensión", según se usa en el presente documento, significa una solución saturada del compuesto, en la que dicha solución puede contener una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto y del disolvente a una temperatura dada.
- 60
- 65 Pueden añadirse cristales de siembra a cualquier mezcla de cristalización para favorecer la cristalización. La siembra puede emplearse para controlar el crecimiento de un polimorfo en particular y/o para controlar la distribución del tamaño de partícula del producto cristalino. Consecuentemente, el cálculo de la cantidad de siembras requeridas depende del tamaño de la siembra disponible y del tamaño deseado de la partícula media del producto según se describe, por ejemplo, en Mullin, J. W. et al., "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," *Chemical Engineering Science*, 26: 369 - 377 (1971). En general, se requieren siembras de pequeño tamaño para controlar de forma eficaz el crecimiento de los cristales en el lote. Las siembras de pequeño tamaño pueden producirse mediante tamizado, molienda o micronizado de cristales grandes, o mediante una microcristalización de una solución. En la molienda o la micronización de los cristales debería tenerse cuidado para evitar modificar la cristalinidad de la forma cristalina deseada (es decir, cambiar a una forma amorfía o a otra forma polimorfa).

Una mezcla de cristalización enfriada puede ser filtrada a vacío y lavar el producto sólido aislado con un disolvente adecuado, tales como, por ejemplo, un disolvente de recristalización frío. Despues de ser lavado, el producto puede secarse bajo una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina. El producto puede ser analizado mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada que incluye, pero no se limita a, por ejemplo, resonancia magnética nuclear en estado sólido; calorimetría diferencial de barrido (DSC); y difracción de rayos X de polvo (PXRD) para asegurar que se ha formado la forma cristalina del compuesto preferida. La forma cristalina resultante puede producirse en una cantidad mayor de aproximadamente el 70 % en peso de rendimiento aislado, basado en el peso del compuesto empleado originalmente en el procedimiento de cristalización, y preferiblemente mayor de aproximadamente el 90 % en peso de rendimiento aislado. Opcionalmente, el producto puede ser desaglomerado mediante molienda conjunta o haciéndolo pasar a través de un tamiz de cribado.

Algunas formas cristalinas del Compuesto (I) incluyendo, pero no se limitan a, por ejemplo, las Formas descritas en este documento, puede ser preparadas directamente desde el medio de reacción producido a través de la etapa final del proceso empleado en la preparación del Compuesto (I). Por ejemplo, la(s) forma(s) cristalina(s) del Compuesto (I) podría(n) producirse empleando un disolvente o una mezcla de disolventes en la etapa final del proceso empleado en la preparación del Compuesto (I). Alternativamente, las formas cristalinas del Compuesto (I) pueden obtenerse mediante técnicas de destilación o de adición de disolvente. Algunos disolventes adecuados para este fin incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, los disolventes no polares y polares mencionados anteriormente, en los que algunos disolventes polares incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, disolventes polares prócticos, tales como, por ejemplo, alcoholes, y disolventes polares apróticos, tales como, por ejemplo, cetonas.

La presencia de más de una forma cristalina y/o polimorfa en una muestra puede determinarse mediante técnicas que incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, PXRD y espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido. Por ejemplo, la presencia de picos adicionales cuando se compara un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina y/o polimorfa en la muestra. El PXRD simulado puede calcularse a partir de los datos de rayos X del cristal individual. Véase, por ejemplo, Smith, D. K., "A FOTARAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns," Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963).

Algunas formas cristalinas del Compuesto (I), incluyendo, pero no se limitan a, las descritas en este documento de acuerdo con la invención, pueden ser caracterizadas mediante el uso de diversas técnicas bien conocidas por el experto habitual en la técnica. Por ejemplo, puede usarse la técnica de difracción individual por rayos X, en las condiciones y temperaturas operativas habituales, para caracterizar y distinguir las formas cristalinas del Compuesto (I). Dicha caracterización puede basarse, por ejemplo, en las mediciones de las celdas unidad de un cristal individual de la forma deseada a una temperatura analítica fija. El tamaño aproximado de la celda unitaria en Angstroms (Å), así como el volumen de la celda cristalina, el grupo espacial, las moléculas por célula y la densidad cristalina, pueden medirse, por ejemplo, a una temperatura de la muestra de 25 °C. Una descripción detallada de celdas unidad se proporciona en Stout et al., Capítulo 3, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., Nueva York (1968), que se incorpora en este documento como referencia.

Adicionalmente, la disposición espacial única de los átomos en una red cristalina puede ser caracterizada de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionarias observadas de dichos átomos.

Otro medio de caracterización de la estructura cristalina de la forma en cuestión es mediante un análisis de PXRD, el perfil de difracción real de dicha forma se compara con un perfil simulado que representa el material puro en polvo. Preferiblemente, tanto el perfil real como el simulado se analizan a la misma temperatura analítica, y las mediciones posteriores se caracterizan como una serie de valores de 2θ (habitualmente cuatro o más).

Otros medios de caracterización de una forma cristalina que puede usarse incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, resonancia magnética nuclear en estado sólido (RMN); DSC; termografía; examen macroscópico de la morfología cristalina o amorfa; y combinaciones de los mismos.

Se analizó al menos una forma cristalina del Compuesto (I) descrita en este documento mediante el uso de al menos uno de los métodos de ensayo descritos en este documento, a continuación.

55 Mediciones del cristal individual por rayos X

Se recogieron datos con un difractómetro Bruker-Nonius CAD4 serial (Bruker AXS, Inc., Madison, WI). Los parámetros de la celda unitaria se obtuvieron mediante un análisis de mínimos cuadrados para los ajustes experimentales de 25 reflexiones de ángulo alto. Las intensidades se midieron mediante el uso de radiación CuKα ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) a una temperatura constante con la técnica de barrido variable $\theta - 2\theta$ y sólo se corrigieron los factores de polarización de Lorentz. Se recogieron los recuentos de fondo en los extremos del barrido para la mitad del tiempo de barrido. Alternativamente se recogieron datos de cristal individual con un sistema Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 mediante el uso de radiación CuKα ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indización y el procesado de los datos de intensidad medidos se realizaron con el programa informático HKL2000 (Otwinowski, Z. et al., Macromolecular Crystallography, Carter, W. C., Jr. et al., eds., Academic Press, NY (1997) del conjunto de programas Collect

(Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B. V., 1998). Cuando se indicaba, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un enfriador Oxford Cryosystems Cryostream (Oxford Cryosystems, Inc., Devens, MA) durante la recolección de los datos.

- 5 Las estructuras fueron resueltas mediante métodos directos y mejorados sobre la base de las reflexiones observadas, mediante el uso bien del programa informático SDP (SDP Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia, NY) con modificaciones locales menores, o bien con el programa cristalográfico maXus (maXus Solution y Refinement Software Suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart y K. Shankland).
- 10 10 Los parámetros atómicos derivados (factores de coordenadas y temperatura) fueron mejorados a través de una matriz completa de mínimos cuadrados. La función minimizada en las mejoras era $\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\Sigma||F_o| - |F_c|| / \Sigma|F_o|$, mientras que $R_w = [\Sigma_w(|F_o| - |F_c|)^2 / \Sigma_w |F_o|^2]^{1/2}$ en la que w es una función de ponderación apropiada basada en los errores de las intensidades observadas. Se examinaron diferentes mapas en todas las etapas de la mejora. Se introdujeron átomos de hidrógeno en las posiciones idealizadas con factores de temperatura isótropos, pero no se verificó ningún parámetro del hidrógeno.

15 15 Se generaron patrones simulados de PXRD a partir de los parámetros atómicos de cristal individual a la temperatura de recolección de datos, salvo que se indique de otro modo (Yin, S. et al., American Pharmaceutical Review, 6 (2): 80 (2003)).

20 20 Mediciones mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD) - Método A

25 25 Se empaquetaron aproximadamente 200 mg de la muestra mediante el método de retrocarga en un portamuestras Philips PXRD. El portamuestras se transfirió a una unidad Philips MPD (45 KV, 40 mA, CuK α), y posteriormente se recogieron los datos a la temperatura ambiente en el intervalo de entre 2 y 32 2-theta (modo de barrido continuo, tasa de barrido de 0,03 grados/s, ventanas de autodivergencia y antidispersión, ventana receptora: 0,2 mm, rotador de muestra: ON)

30 30 Mediciones mediante difracción de rayos X de polvo - Método B

35 35 Los datos de PXRD se obtuvieron mediante el uso de un Bruker C2 GADDS. La radiación era CuK α (40 KV, 50 mA). La distancia entre la muestra y el detector era de 15 cm. Las muestras de polvo se colocaron en capilares de vidrio precintados de 1 mm o menos de diámetro, y el capilar se rotó durante la recolección de datos. Los datos se recogieron para $3 < 2\theta < 35^\circ$ con un tiempo de exposición de la muestra de al menos aproximadamente 1.000 segundos. Los arcos de difracción bidimensionales resultantes se integraron para crear un patrón tradicional monodimensional de PXRD con un tamaño de paso de 0,02 grados 2 θ en el intervalo de entre 3 y 35 grados 2 θ .

40 40 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) (bandeja abierta)

45 45 Se llevó a cabo una calorimetría diferencial de barrido (DSC) para cada forma cristalina mediante el uso de un TA INSTRUMENTS® modelo Q1000. En cada análisis la cámara de celda / muestra de DSC se purgó con 100 ml/min de gas nitrógeno de pureza ultra alta. El instrumento se calibró con indio de elevada pureza. La velocidad de calentamiento era de 10 °C por minuto en el intervalo de temperatura de entre 25 y 300 °C. El flujo de calor, que fue normalizado según el peso de la muestra, se representó frente a la temperatura medida de la muestra. Los datos se presentaron en unidades de vatios/gramo ("W/g"). La representación se realizó con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

50 50 Análisis termogravimétrico (TGA) (bandeja abierta)

55 55 Se llevaron a cabo experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) en un TA INSTRUMENTS® modelo Q500 o 2950. La muestra (aproximadamente 10 - 30 mg) se puso en una bandeja de platino previamente tarada. Se midió de forma precisa el peso de la muestra y se registró a la milésima de miligramo con el instrumento. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre la temperatura ambiente y 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

60 60 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (ssRMN)

65 65 Todas las mediciones de RMN-¹³C en estado sólido se llevaron a cabo con un espectrómetro de RMN Bruker DSX-400, a 400 MHz. Se obtuvieron espectros de alta resolución mediante el uso de un desacoplamiento de protón de alta potencia y la secuencia de pulsos TPPM y una polarización cruzada de amplitud de rampa (RAMP-CP) con una rotación de ángulo mágico (MAS) a aproximadamente 12 kHz (Bennett, A. E. et al., J. Chem. Phys., 103: 6951 (1995); Metz, G. et al., J. Magn. Reson. A, 110: 219 - 227 (1994)). Se usaron aproximadamente 70 mg de muestra, empaquetada en un rotor de circonio de diseño canister para cada experimento. Los desplazamientos químicos (δ) se referenciaron a un adamantano externo, estableciéndose la frecuencia de resonancia alta a 38,56 ppm (Earl, W. L. et al., J. Magn. Reson., 48: 35 - 54 (1982)).

Ejemplos**Ejemplo 1****5 Forma N-1 pura**

Se preparó una solución mezclando 35 g del Compuesto (I) en 368 ml de THF y 245 ml de etanol (absoluto, 200 proof) y calentando la suspensión resultante a 65 °C hasta que el Compuesto (I) se solubilizó completamente. Se filtraron los residuos de la solución a una temperatura en el intervalo de 55 - 65 °C. El filtrado se calentó a 60 °C y se añadió a 350 ml de n-heptano durante 25 minutos. La suspensión resultante se envejeció a 60 °C durante 1 hora. La suspensión se enfrió hasta 5 °C durante un periodo de una hora. La suspensión fría se filtró y los sólidos blancos cristalizados se lavaron con 2 x 100 ml de una solución de etanol:n-heptano (60:40 v/v). La torta húmeda se secó en un horno de vacío a una temperatura en el intervalo de 50 - 60 °C para proporcionar 35 g del Compuesto (I) en la Forma N-1 (99,7 % de pureza). PXRD: Método B.

15

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)**Sesquihidrato de la Forma H1.5-2**

20 El Compuesto (I) se suspendió en agua (200 ml) y se calentó a 96 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El sólido se quedó en el fondo cuando se detuvo la agitación. El material sólido se dejó envejecer durante 5 horas a la temperatura ambiente. El sólido se recogió mediante filtración, se aclaró con agua (2 x 10 ml), y se secó con succión de aire durante 4 horas para proporcionar 2,66 g (78 %, > 98AP). PXRD: Método B.

25

Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)**Sal monohidratada del ácido clorhídrico de la Forma H-1**

30 Se preparó una solución que contenía aproximadamente 30 mg del Compuesto (I) en una cantidad suficiente de dimetilacetamida para disolver completamente el compuesto. Despues, se añadieron aproximadamente 0,5 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. La solución se mezcló y se añadió acetato de isopropilo gota a gota hasta que la solución se volvió turbia. La solución se dejó reposar durante una noche. La suspensión resultante se filtró y los sólidos cristalinos se lavaron con acetato de isopropilo. PXRD: Método B.

35

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)**Sal del ácido clorhídrico pura de la Forma N-2**

40 Se preparó una solución añadiendo 100 mg del Compuesto (I) a 5,6 ml de diclorometano a 40 °C. Despues se añadieron 16,4 µl de una solución de HCl al 37 %. La solución se agitó a 40 °C durante 1 hora y despues se enfrió hasta entre 40 °C y 20 °C durante un periodo de una hora. La suspensión resultante se filtró. La torta húmeda se lavó con 0,5 ml de diclorometano y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante una noche. La torta seca se añadió a 0,5 ml de acetato de isopropilo para formar una suspensión.

45 La suspensión se agitó a 50 °C durante 15 horas, se enfrió hasta 20 °C durante un periodo de una hora, y se agitó durante una noche. La suspensión se filtró y la torta húmeda resultante se secó en un horno de vacío a 50 °C durante una noche para proporcionar los cristales de siembra de la sal del ácido clorhídrico de la Forma N-2.

50 Se preparó una solución mezclando 1 g del Compuesto (I) en 56 ml de diclorometano a 40 °C. Despues se añadieron 100 µl de una solución de HCl al 37 %. A la solución se añadieron 5 mg de los cristales de siembra de la sal pura de ácido clorhídrico del Compuesto (I). La solución se volvió turbia. Despues se añadieron 63,5 µl de una solución de HCl al 37 % a la solución turbia. La solución turbia se agitó durante 20 minutos a 40 °C, despues se dejó enfriar desde 40 °C hasta 20 °C durante un periodo de 40 minutos. La suspensión resultante se agitó durante cuatro horas y despues se filtró. La torta húmeda se lavó con 3 ml de diclorometano y despues se secó en un horno de vacío a 50 °C durante una noche. La torta seca pesaba 0,83 g. La torta seca se suspendió de nuevo en 8,3 ml de acetato de isopropilo. La suspensión se agitó a 50 °C durante 15 horas, se enfrió hasta 20 °C durante un periodo de una hora, y se continuó agitando durante una noche. La suspensión se filtró. La torta húmeda se lavó con 2,4 ml de acetato de isopropilo y despues se secó en un horno de vacío a 50 °C durante una noche. La torta seca pesaba 0,74 g. PXRD: Método A.

60

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)**Forma de sal del ácido fosfórico**

65 Se preparó una solución añadiendo 100 mg del Compuesto (I) a una mezcla de 1 ml de acetato de isopropilo y 0,5 ml de N-metil pirrolidinona a 70 °C. Por separado se disolvieron 13,5 µl (1,0 eq) de H₃PO₄ al 85 % en 0,5 ml de isopropanol a la temperatura ambiente. La solución de H₃PO₄ se añadió a la solución del Compuesto (I) en porciones

durante un periodo de 30 minutos. La solución resultante se enfrió desde 50 °C hasta 20 °C durante un periodo de 60 minutos, y se dejó reposar durante cuatro días. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó con 0,5 ml de acetato de isopropilo y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante una noche para proporcionar los cristales de siembra de la sal del ácido fosfórico del Compuesto (I).

- 5 Se preparó una solución mezclando 5 g del Compuesto (I) en una mezcla de 12 ml de dimetilacetamida y 5 ml de acetato de isopropilo a 50 °C. En un recipiente por separado se preparó una solución de ácido fosfórico mezclando 663 µl (1,0 eq) de H₃PO₄ al 85 % en 12,5 ml de isopropanol a la temperatura ambiente. Después, 2 ml de la solución de ácido fosfórico a la solución del Compuesto (I), seguido de la adición de 50 mg de los cristales de siembra de la 10 sal del ácido fosfórico del Compuesto (I). La solución del Compuesto (I) se volvió una suspensión. Después se añadió el resto de la solución de ácido fosfórico durante un periodo de una hora mediante el uso de una bomba de jeringa. Entonces se añadieron 62,5 ml de acetato de isopropilo durante un periodo de una hora mediante el uso de la bomba de jeringa. La suspensión se agitó a 50 °C durante 10 minutos, se dejó enfriar desde 50 °C hasta 20 °C 15 durante 60 minutos. La agitación se continuó durante dos horas. La suspensión se filtró. La torta húmeda se lavó con 20 ml de acetato de isopropilo. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 50 °C durante una noche. El polvo seco resultante pesaba 5,75 g. PXRD: Método B.

Tabla 2

Posiciones de los picos de difracción característicos (grados 2θ ± 0,2) a la temperatura ambiente, basadas en un patrón de alta calidad recogido con un difractómetro (CuKα) con un capilar rotatorio con el 2θ calibrado con un NIST otro patrón adecuado				
N-1	H1.5-2	H-1 HCl	N-2 HCl	Sal del ácido fosfórico
6,2	7,4	6,3	6,4	4,8
7,7	10,4	7,0	9,6	6,1
11,0	12,2	9,4	10,4	7,4
12,2	13,4	15,5	11,2	9,2
N-1	H1.5-2	H-1 HCl	N-2 HCl	Sal del ácido fosfórico
18,5	18,9	16,6	14,0	9,7
21,6	19,7	18,7	15,2	11,3
22,2	21,5	20,7	16,5	12,2
23,0	22,0	23,9	19,1	13,3
-	-	-	22,0	16,9
-	-	-	-	22,5
-	-	-	-	23,5

20 Ejemplo 6

Preparación de una microsuspensión que contiene 10 mg del Compuesto (I), un 1 % p/v de hidroxipropil celulosa, un 1 % p/v de celulosa microcristalina AVICEL® PH101, un 0,1 % p/v de tensioactivo TWEEN 80 y un 25 % v/v de jarabe simple NF

- 25 En un primer recipiente se añadió 1 g de hidroxipropil celulosa a 50 ml de agua y la mezcla resultante se agitó durante un periodo de entre aproximadamente 2 y 3 horas mediante el uso de una barra de agitación magnética para obtener una solución transparente. En un segundo recipiente se añadieron 25 ml de agua a 0,1 g de tensioactivo TWEEN 80 y la mezcla resultante se agitó durante 15 min hasta que el tensioactivo se disolvió. La 30 solución del tensioactivo TWEEN 80 se añadió entonces al contenido del primer recipiente. Después se añadieron 25 ml de jarabe simple NF al primer recipiente. El contenido del primer recipiente se agitó durante 1,5 - 20 min para formar una solución uniforme. Después se añadió 1 g de celulosa microcristalina AVICEL® PH 101 (FMC Corporation, Philadelphia, PA) y se agitó durante 10 min para obtener una dispersión uniforme. La solución de vehículo resultante comprendía un 1 % p/v de hidroxipropil celulosa, un 1 % p/v de celulosa microcristalina AVICEL® PH101, un 0,1 % p/v de tensioactivo TWEEN 80 y un 25 % v/v de jarabe simple NF.

- 35 Se preparó una microsuspensión del Compuesto (I) mediante la adición de 2 ml de la solución del vehículo a 10 mg del Compuesto (I) mientras se agitaba de forma continua. La mezcla resultante se mezcló manualmente para asegurar la humectación de las partículas del Compuesto (I) y después se le aplicó ultrasonidos durante 40 aproximadamente 20 min para obtener una microsuspensión de partículas del Compuesto (I).

Tensioactivo TWEEN 80: monooleato de polioxietileno (20) sorbitano (ICI Americas Inc., Delaware). AVICEL® PH101: celulosa microcristalina (FMC Corporation, Delaware). Jarabe simple: 850 g de sacarosa en agua, volumen total de 1.000 ml. % p/v se refiere al peso del aditivo en gramos por volumen de la microsuspensión en ml.

45 Ejemplo 7

Preparación de una microsuspensión que contiene 100 mg del Compuesto (I), un 1 % p/v de hidroxipropil celulosa, un 1 % p/v de celulosa microcristalina AVICEL® PH101, un 0,1 % p/v de tensioactivo TWEEN 80 y un 25 % v/v de

jarabe simple NF

Se preparó una microsuspensión del Compuesto (I) mediante la adición de 5 ml del vehículo del Ejemplo 6 a 100 mg de Compuesto (I) mientras se agitaba de forma continua. La mezcla resultante se mezcló manualmente para asegurar la humectación de las partículas del Compuesto (I) y después se le aplicó ultrasonidos durante aproximadamente 20 minutos para obtener una microsuspensión de partículas del Compuesto (I).

Ejemplo 8

10 Preparación de comprimidos que comprenden el Compuesto (I) en la Forma N-1 y celulosa microcristalina

Se preparó una solución al 3,0 % (p/p) de estabilizante-aglutinante de hidroxipropil celulosa (HPC) mediante el uso de una mezcladora suspendida. La solución resultante de hidroxipropil celulosa se mezcló con una corriente de aire mediante el uso de un generador de espuma para producir una espuma de HPC. Se mezclaron los ingredientes sólidos intragranulares indicados en la Tabla 3 en una mezcladora de alto cizallamiento de 6 l de capacidad. Despues, los ingredientes intragranulares mezclados se granularon en la misma mezcladora mediante el uso de la espuma de HPC. Los gránulos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla # 4 y se secaron en bandeja hasta un contenido en humedad de < 3 % en peso. Los gránulos secos se molieron mediante el uso de un COMIL® equipado con un tamiz con una abertura de ~ 1 mm. Se mezclaron el dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa de sodio y el estearato de magnesio extragranulares con los gránulos molidos mediante el uso de una mezcladora de volteo para proporcionar el granulado madre para comprimir. El granulado madre para comprimir se usó para la preparación de comprimidos con unas dosis de 25 mg y de 100 mg (Tabla 4).

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad (% p/p)	Cantidad (g)
Parte I, Ingredientes intragranulares		
Compuesto (I) en la Forma N-1	20,00	140,00
Croscarmelosa de sodio, NF	3,50	24,50
Hidroxipropil celulosa, NF (añadida como una espuma)	1,350	9,45
Hidroxipropil celulosa, NF	2,650	18,55
Celulosa microcristalina, NF	68,00	476,00
Parte II, Ingredientes extragranulares		
Esterato de magnesio, NF	0,60	4,20
Dióxido de silicio coloidal, NF	0,40	2,80
Croscarmelosa de sodio, NF	3,50	24,50
Total	100,0	700,0

25

Tabla 4

Ingrediente	Composición de granulado madre (p/p %)	Composición del comprimido con una dosis de 25 mg (mg)	Composición del comprimido con una dosis de 100 mg (mg)
Compuesto (I) en Forma N-1	20,00	25,0	100,0
Croscarmelosa de sodio, NF	7,00	8,8	35,0
Hidroxipropil celulosa, NF	4,00	5,0	20,0
Celulosa microcristalina, NF	68,00	85,0	340,0
esterato de magnesio, NF	0,60	0,8	3,0
Dióxido de silicio coloidal, NF	0,40	0,5	2,0
Total	100,00	125,0	500,0

Ejemplo 9

30 Preparación de comprimidos que comprenden el Compuesto (I) en la Forma N-1 y celulosa microcristalina / manitol

Los comprimidos se prepararon según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8 mediante el uso de los ingredientes de la Tabla 5.

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad (% p/p)	Cantidad (g)
Parte I. Parte de ingredientes intragranaulares		
Compuesto (I) en Forma N-1	20,00	140,00
Croscarmelosa de sodio, NF	3,50	24,50
Manitol, USP	20,00	140,00
Hidroxipropil celulosa, NF (añadida como una espuma)	1,350	9,45
Hidroxipropil celulosa, NF	2,650	18,55
Celulosa microcristalina, NF	47,85	334,95
Parte II. Ingredientes extragranaulares		
Esterato de magnesio, NF	0,75	5,25
Dióxido de silicio coloidal, NF	0,40	2,80
Croscarmelosa de sodio, NF	3,50	24,50
Total	100,0	700,0

Tabla 6

Ingrediente	Composición de la granulado madre (p/p %)	Composición del comprimido con una dosis de 25 mg (mg)	Composición del comprimido con una dosis de 100 mg (mg)
Compuesto (I) en Forma N-1	20,0	25,0	100,0
Croscarmelosa de sodio, NF	7,0	8,8	35,0
Hidroxipropil celulosa, NF	4,0	5,0	20,0
Celulosa microcristalina, NF	47,85	59,8	239,3
Manitol, USP	20,00	25,0	100,0
Esterato de magnesio, NF	0,6	0,8	3,0
Dióxido de silicio coloidal, NF	0,4	0,5	2,0
Total	100,0	125,0	500,0

5 Ejemplo 10

Preparación de comprimidos que comprenden el Compuesto (I) en la Forma N-1 elaborados mediante un proceso de granulación en húmedo

- 10 Se preparó una solución de granulación acuosa mediante la disolución de un 2,5 % p/p de hidroxipropil celulosa y un 10 % p/p de tensioactivo Poloxámero-188 en agua, mediante el uso de una mezcladora suspendida. Se mezclaron los ingredientes sólidos intragranaulares indicados en la Tabla 7 en una mezcladora de alto cizallamiento de 1 l de capacidad. Después, los ingredientes intragranaulares mezclados se granularon en la misma mezcladora mediante el uso de la solución de granulación. Los gránulos se secaron en bandeja hasta un contenido en humedad de < 3 % en peso. Los gránulos secos se cribaron manualmente a través de un tamiz de malla # 20. Se mezclaron el dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa de sodio y el estearato de magnesio extragranaulares con los gránulos molidos mediante el uso de una mezcladora de volteo para proporcionar el granulado madre para comprimir. El granulado madre para comprimir se usó para la preparación de comprimidos con una dosis de 100 mg.
- 15

20

Tabla 7

Ingrediente	Cantidad (% p/p)	Cantidad (g)
Parte I. Ingredientes intragranaulares		
Compuesto (I) en Forma N-1	40,00	40,00
Croscarmelosa de sodio, NF	5,00	5,00
Hidroxipropil celulosa, NF (añadida como una solución)	0,62	0,62
Poloxamer-188 tensioactivo (añadido como una solución)	2,50	2,50
Hidroxipropil celulosa, NF	3,38	3,38
Celulosa microcristalina, NF	42,90	42,90
Parte II. Ingredientes extragranaulares		
Esterato de magnesio, NF	0,30	0,30
Dióxido de silicio coloidal, NF	0,30	0,30
Croscarmelosa de sodio, NF	5,00	5,00
Total	100,0	100,0

Ejemplo comparativo 11

Preparación de comprimidos que comprenden el Compuesto (I) en la Forma N-1 elaborados mediante un proceso de granulación en seco

- 5 Se mezclaron los ingredientes intragranaulares sólidos indicados en la Tabla 8 en una mezcladora de alto cizallamiento de 1 l de capacidad. Después, los ingredientes intragranaulares mezclados se briquetearon mediante el uso de una prensa en F equipada con una herramienta de briqueteo de cara plana de % pulgadas. Las briquetas se cribaron manualmente a través de un tamiz de malla # 4 y después en un tamiz de malla # 20. Se mezclaron el 10 dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa de sodio y el estearato de magnesio extragranaulares con los gránulos molidos mediante el uso de una mezcladora de volteo para proporcionar el granulado madre para comprimir. El granulado madre para comprimir se usó para la preparación de comprimidos con una dosis de 100 mg.

Tabla 8

Ingrediente	Cantidad (% p/p)	Cantidad (g)
Parte I. Ingredientes intragranaulares		
Compuesto (I) en Forma N-1	40,00	40,00
Croscarmelosa de sodio, NF	5,00	5,00
Hidroxipropil celulosa, NF	4,00	4,00
Tensioactivo de Poloxámero-188 (Micro 68 de calidad MP)	3,00	3,00
Esterato de magnesio, NF	0,30	0,30
Celulosa microcristalina, NF	42,00	42,00
Dióxido de silicio coloidal, NF	0,25	0,25
Parte II. Ingredientes extragranaulares		
Esterato de magnesio, NF	0,20	0,20
Dióxido de silicio coloidal, NF	0,25	0,25
Croscarmelosa de sodio, NF	5,00	5,00
Total	100,0	100,0

- 15 Ejemplo 12
- Estabilidad de las microsuspensiones
- 20 Se prepararon microsuspensiones con partículas micronizadas del Compuesto (I) en la Forma N-1 (anhidra) mediante el uso de diversos polímeros a una concentración de 20 mg/ml del polímero, basada en la microsuspensión. La estabilidad de la forma cristalina fue evaluada después de 18 - 24 horas mediante el uso de PXRD.

25

Polímero (20 mg/ml)	Forma cristalina inicial del Compuesto (I)	Forma cristalina del Compuesto (I) después de 18 - 24 horas
Hidroxipropil metil celulosa	Forma N-1	Forma N-1
Hidroxipropil celulosa	Forma N-1	Forma N-1
Metil celulosa	Forma N-1	Forma N-1
Polivinilpirrolidona	Forma N-1	Forma H1.5-2 (sesquihidrato)

- 30 Los resultados indican que el uso de un polímero de éter de celulosa, tal como hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa y metil celulosa, retrasaba o evitaba la conversión de las partículas micronizadas de la Forma N-1 del Compuesto (I) dispersadas en un medio acuoso, en el sesquihidrato de la Forma H1.5-2. Por el contrario, el uso de polivinilpirrolidona no retrasó ni evitó la conversión de las partículas micronizadas de la Forma N-1 del Compuesto (I) dispersadas en un medio acuoso, en el sesquihidrato de la Forma H1.5-2.

- Ejemplo 13
- 35 Estudios de estabilidad de los comprimidos

Se evaluó la estabilidad química del comprimido de 25 mg del Ejemplo 9 después de un almacenamiento acelerado a diversas condiciones de temperatura y humedad durante períodos de hasta un mes.

Tabla 10

	Impurezas totales (%)	Potencia (mg / comprimido)	Peso por comprimido (mg)
Compuesto (I) - control	0,13	-	-
TA, dos semanas	0,12	26,1	127,7
TA, un mes	0,12	25,6	127,3
40 °C / 75 % de HR recipiente abierto, dos semanas	0,12	26,4	132,6
40 °C / 75 % de HR recipiente abierto, un mes	0,13	26,0	133,3
40 °C / 75 % de HR recipiente cerrado, sin desecante, dos semanas	0,12	26,3	129,1
40 °C / 75 % de HR recipiente cerrado, sin desecante, un mes	0,12	25,8	129,3
40 °C / 75 % de HR recipiente cerrado, con desecante, dos semanas	0,12	26,8	127,0
40 °C / 75 % de HR recipiente cerrado, con desecante, un mes	0,12	25,7	127,8
50 °C recipiente cerrado, con desecante, dos semanas	0,12	26,8	128,2
50 °C recipiente cerrado, con desecante, un mes	0,13	25,4	127,1
TA: temperatura ambiente; HR: humedad relativa			

Los resultados de la Tabla 10 muestran que los comprimidos tienen una estabilidad química aceptable.

- 5 Se evaluó la estabilidad física de la forma cristalina N-1 del Compuesto (I) en los comprimidos de 100 mg del Ejemplo 8 en unas condiciones aceleradas de almacenamiento (40 °C / 75 % de HR abierto) durante un periodo de 6 semanas. El análisis mediante difracción de rayos X de polvo (PXRD) demostró que el Compuesto (I) permanecía en la forma N-1, lo que indicaba por tanto que los comprimidos eran resistentes a la conversión de forma en las condiciones aceleradas de almacenamiento.
- 10 10 Se evaluaron los comprimidos del Ejemplo 10 y 11 mediante PXRD en unas condiciones aceleradas de almacenamiento (40 °C / 75 % de HR abierto) durante un periodo de hasta 3 meses. Los comprimidos elaborados a través del proceso de granulación en húmedo (Ejemplo 10) contenían predominantemente la forma N-1 en los puntos temporales de 24 h y de 3 meses. Por el contrario, los comprimidos elaborados a través del proceso de granulación en seco (Ejemplo 11) mostraban pruebas de la conversión de forma en la H1.5-2 a las 24 horas, y una conversión prácticamente completa de forma a la H1.5-2 en unos 3 meses. Los datos indican que la disposición del estabilizante en la matriz del comprimido es importante para el mantenimiento de la forma N-1 durante el almacenamiento.
- 15 15

20

Tabla 11

	Forma cristalina del Compuesto (I) después de 1 día	Forma cristalina del Compuesto (I) después de 3 meses
Comprimidos del Ejemplo 10 [granulación en húmedo]	Forma N-1	Forma N-1
Comprimidos del Ejemplo 11 [granulación en seco]	Forma N-1 + Forma H1.5-2	Forma H1.5-2

25 Los tiempos de disolución de los comprimidos de 100 mg del Ejemplo 9 se evaluaron antes y después del almacenamiento en diversas condiciones durante un periodo de un mes. El medio de disolución era una solución de HCl 0,1 N. La Tabla 12 presenta el tiempo de disolución promedio para 3 comprimidos en cada condición de almacenamiento.

Tabla 12

Condiciones de almacenamiento	% en peso de comprimido disuelto					
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min	90 min
Control (inicial)	102 %	103 %	103 %	104 %	104 %	104 %
1 mes a 40 °C / 75 % de HR abierto	102 %	104 %	104 %	104 %	104 %	104 %
1 mes a 40 °C / 75 % de HR cerrado con desecante	104 %	104 %	105 %	104 %	104 %	104 %

- 30 Los resultados de la Tabla 12 muestran que los comprimidos tienen unos tiempos de disolución aceptables después del almacenamiento en condiciones aceleradas.

Ejemplo 14

Estudios farmacocinéticos

- 5 Se administraron por vía oral la microsuspensión del Ejemplo 7, los comprimidos y las cápsulas de gelatina dura que contenía la sal de fosfato del Compuesto (I) a 10 mg/kg en perros pretratados con pentagastrina. Las exposiciones resultantes se compararon con una biodisponibilidad absoluta calculada mediante la comparación frente a una dosis IV en los mismos animales.

Tabla 13

Tratamiento	Diámetro de partícula D ₉₀ (micrómetros)	Parámetros PK			
		Sujeto N°	AUC _t (μM * h)	C _{máx} (μMolar)	T _{máx} (h)
Microsuspensión Forma N-1	10	1	92,5	20,5	2,0
		2	90,0	16,4	2,0
		3	168,5	34,5	2,0
		Promedio	117,0	23,8	2,0
		Desv. típica	44,6	9,5	0,0
Microsuspensión Forma H1.5-1	2	1	49,5	10,9	2
		2	34,5	8,1	1
		Promedio	42	9,5	1,5
		Desv. típica			
Comprimido de la Forma N-1 #	12	1	133,4	24,2	6,0
		2	36,2	5,6	2,0
		3	75,1	13,1	1,0
		Promedio	81,5	14,3	3,0
		Desv. típica	48,9	9,3	2,6
Comprimido de la Forma N-1 ##	12	1	54,1	11,1	2,0
		2	176,8	29,8	2,0
		3	222,8	48,4	2,0
		Promedio	151,2	29,8	2,0
		Desv. típica	87,2	18,6	0,0
Sal de fosfato en cápsulas (I) *		1	203,4	35,7	2,0
		2	86,3	17,0	2,0
		3	170,6	34,5	2,0
		Promedio	153,4	29,1	2,0
		Desv. típica	60,4	10,5	0,0
Sal de fosfato en cápsulas (II) *		1	125,7	23,8	2,0
		2	162,2	38,2	2,0
		3	47,8	9,8	2,0
		Promedio	111,9	23,9	2,0
		Desv. típica	58,4	14,2	0,0

* Las cápsulas contenían una carga del Compuesto (I) del 50 % p/p (equivalente de base libre), lactosa (15 % p/p), celulosa microcristalina PH 101 (24 % p/p) y Poloxámero 188 (2 % p/p).

Comprimidos del Ejemplo 10.

Los comprimidos contenían una carga del Compuesto (I) del 40 % p/p, hidroxipropil celulosa (4,0 % p/p), celulosa microcristalina (48,1 % p/p), croscarmelosa de sodio (7,0 % p/p), dióxido de silicio coloidal (0,4 % p/p) y esteárate de magnesio (0,5 % p/p) y se prepararon según el procedimiento general descrito en el Ejemplo 8.

- 10 Los resultados muestran que la microsuspensión que comprende partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1 tenía unos valores de los parámetros farmacocinéticos medios para el AUC_t y la C_{máx} de 117,0 μM * h y de 23,8 μMolar, respectivamente. Por el contrario, la microsuspensión que comprende partículas del Compuesto (I) en el sesquihidrato de la Forma H1.5-1 tenía unos valores de los parámetros farmacocinéticos medios para el AUC_t y la C_{máx} de 42 μM * h y de 9,5 μMolar, respectivamente. Los resultados indican que las partículas de la Forma N-1 tienen una mayor biodisponibilidad que las partículas del sesquihidrato de la Forma H1.5-1, a pesar de que las partículas del sesquihidrato de la Forma H1.5-1 eran menores que las partículas de la Forma N-1. Además, los
- 15

comprimidos que comprenden la Forma N-1 con un tamaño de partícula D_{90} de 12 μm tenían unos valores de los parámetros farmacocinéticos medios mayores que los valores de la microsuspensión que comprende la Forma H1.5-1, lo que indica una mayor biodisponibilidad.

- 5 Se prepararon cápsulas que comprenden el Compuesto (I), en la Forma N-1, con diferentes tamaños de partícula. El efecto del tamaño de partícula sobre la biodisponibilidad se muestra en la siguiente Tabla 14.

Tabla 14

	Compuesto (I), Forma N-1	
Diámetro de partícula D_{90} (micrómetros)	10	70
Dosis	10 mpk	10 mpk
$T_{\text{máx}}$ (h)	6 ± 0	2 ± 0
$C_{\text{máx}}$ (nM)	$15 \pm 2,7$	$6,9 \pm 1,1$
AUC (nM)	$90,2 \pm 5,5$	$33,3 \pm 8,4$
Biodisponibilidad absoluta, % *	~ 32	12

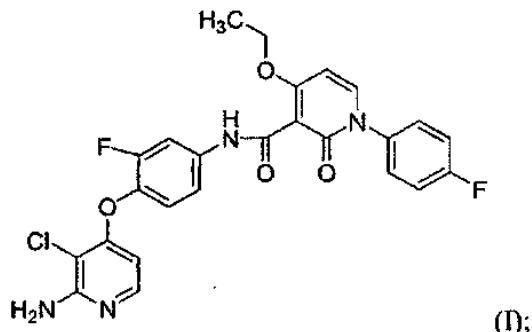
* en comparación con los datos IV.

- 10 Los resultados muestran que el Compuesto (I) en la Forma N-1, proporcionado en forma de partículas con un diámetro de partícula D_{90} de 10 micrómetros, tenía una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 32 % en comparación con una biodisponibilidad absoluta del 12 % para las partículas con un diámetro de partícula D_{90} de 70 micrómetros.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende

5 (i) partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1



10 (ii) estabilizante; y

10 (iii) al menos un vehículo y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables; en donde dichas partículas tienen un diámetro (D_{90}) en el intervalo de entre 1 y 50 micrómetros y dicho estabilizante está dispuesto en dichas partículas;

15 en donde dicho estabilizante es un polímero de éter de celulosa;

en donde dicha Forma N-1 está **caracterizada por** uno o más de los siguientes:

15 (a) un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) simulado sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1, y/o un patrón de PXRD observado sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1;

20 b) un patrón de PXRD que comprende cuatro o más valores de 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) elegidos de entre: $6,2 \pm 0,2$; $7,7 \pm 0,2$; $11,0 > \pm 0,2$; $12,2 \pm 0,2$; $18,5 \pm 0,2$; $21,6 \pm 0,2$; $22,2 \pm 0,2$; y $23,0 \pm 0,2$, en donde el patrón de PXRD de la Forma N-1 se mide a una temperatura de aproximadamente 25°C ;

25 c) un patrón de PXRD que comprende cinco o más valores de 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) elegidos de entre: $6,2 \pm 0,2$; $7,7 \pm 0,2$; $11,0 \pm 0,2$; $12,2 \pm 0,2$; $18,5 \pm 0,2$; $21,6 \pm 0,2$; $22,2 \pm 0,2$; y $23,0 \pm 0,2$, en el que el patrón de PXRD de la Forma N-1 se mide a una temperatura de aproximadamente 25°C ;

d) unos parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

25 Dimensiones de la celda:

$$a = 14,45 \text{ \AA}$$

$$b = 19,21 \text{ \AA}$$

$$c = 8,89 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

$$\beta = 95,7^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

35 Grupo espacial: $P2_1/c$

Moléculas del Compuesto (I) / unidad asimétrica: 1

en donde los parámetros de celda unitaria de la Forma N-1 se miden a una temperatura de aproximadamente 25°C ;

40 e) parámetros de celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

$$a = 14,43 \text{ \AA}$$

$$b = 19,17 \text{ \AA}$$

$$c = 8,83 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90,0^\circ$$

$$\beta = 95,4^\circ$$

$$\gamma = 90,0^\circ$$

50 Grupo espacial: $P2_1/c$

Moléculas del Compuesto (I) / unidad asimétrica: 1

en donde los parámetros de celda unitaria de la Forma N-1 se miden a una temperatura de

aproximadamente -30 °C; y/o

f) un punto de fusión en el intervalo de desde aproximadamente 211 °C hasta aproximadamente 217 °C.

5 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha Forma N-1 está **caracterizada por** uno o más de los siguientes:

- 10 a) un patrón simulado PXRD sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1, y/o un patrón de PXRD observado sustancialmente igual al mostrado en la Figura 1;
- b) un patrón de PXRD que comprende cuatro o más valores de 2θ (CuK α $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) elegidos de entre: 6,2 ± 0,2; 7,7 ± 0,2; 11,0 ± 0,2; 12,2 ± 0,2; 18,5 ± 0,2; 21,6 ± 0,2; 22,2 ± 0,2; y 23,0 ± 0,2, en donde el patrón de PXRD de la Forma N-1 se mide a una temperatura de aproximadamente 25 °C; y/o
- 15 c) un patrón de PXRD que comprende cinco o más valores de 2θ (CuK α $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) elegidos de entre: 6,2 ± 0,2; 7,7 ± 0,2; 11,0 ± 0,2; 12,2 ± 0,2; 18,5 ± 0,2; 21,6 ± 0,2; 22,2 ± 0,2; y 23,0 ± 0,2, en donde el patrón de PXRD de la Forma N-1 se mide a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho diluyente es un medio acuoso; y dichas partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1 están dispersadas en dicho medio acuoso.

20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende adicionalmente:

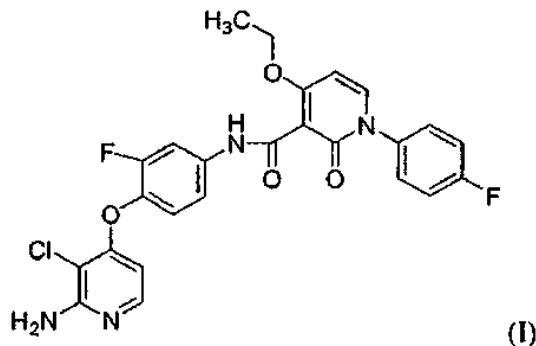
- a) entre el 0,1 y el 5 % (p/v) de un polímero éter de celulosa elegido de entre hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y metil celulosa;
- b) entre el 0,1 y el 5 % (p/v) de celulosa microcristalina;
- 25 c) entre el 0,01 y el 2 % (p/v) de éster de sorbitano, lauril sulfato de sodio, sulfato de dodecilo y/o copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno-polioxietileno;
- d) entre el 1 y el 40 % (p/v) de edulcorante; y
- e) entre el 48 y el 98,7 % (p/v) de medio acuoso.

30 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación oral sólida que comprende:

- (i) entre el 10 y el 40 % en peso de partículas del Compuesto (I) en la Forma N-1;
- (ii) entre el 2 y el 11 % en peso de disgregante;
- 35 (iii) entre el 1 y el 7 % en peso de estabilizante;
- (iv) entre el 50 y el 86 % en peso de agente de relleno;
- (v) entre el 0,1 y el 1,1 % en peso de lubricante; y
- (vi) entre el 0,1 y el 0,7 % en peso de deslizante, basado en el peso total del comprimido.

40 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho estabilizante es un polímero de éter de celulosa elegido de entre hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y metil celulosa.

7. Compuesto (I)



45 para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde dicho Compuesto (I) se proporciona en forma de partículas de la Forma N-1 cristalina según se ha definido la reivindicación 1, y dichas partículas tienen un diámetro (D_{90}) en el intervalo de desde 1 hasta 30 micrómetros.

50 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho cáncer es cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas / de vesícula biliar, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, melanoma, glioblastomas / astrocitomas, MFH / fibrosarcoma o mesotelioma.

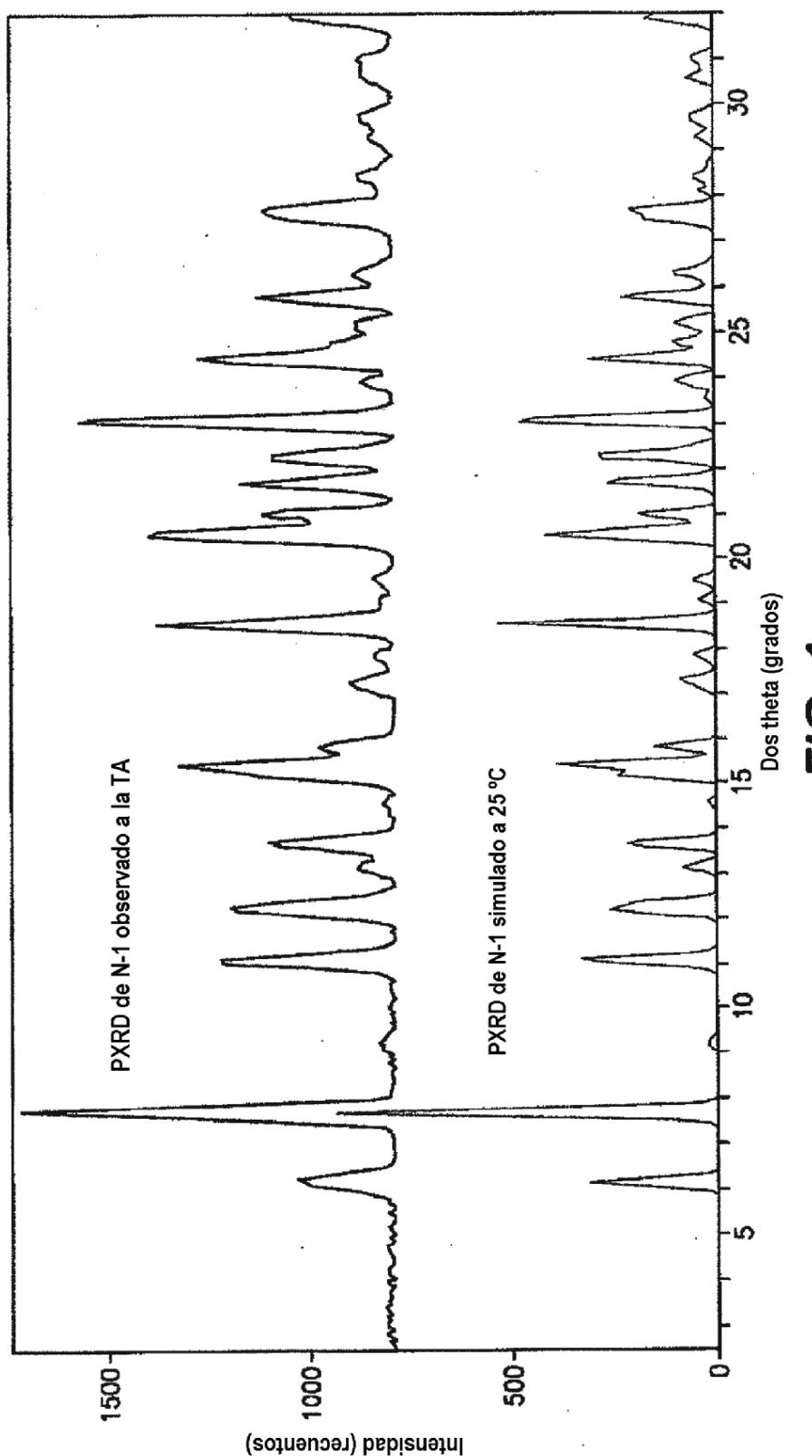


FIG. 1

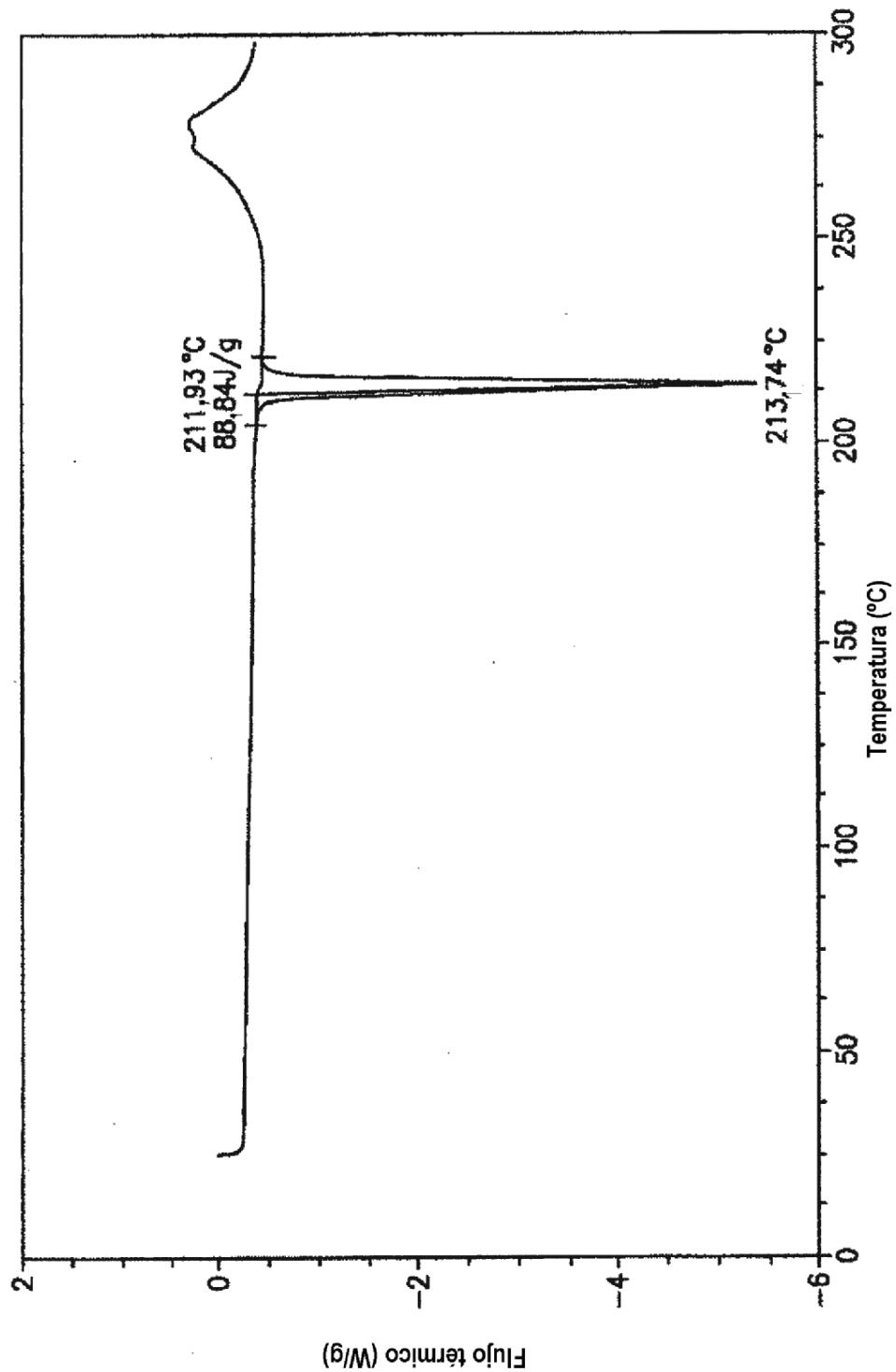


FIG. 2

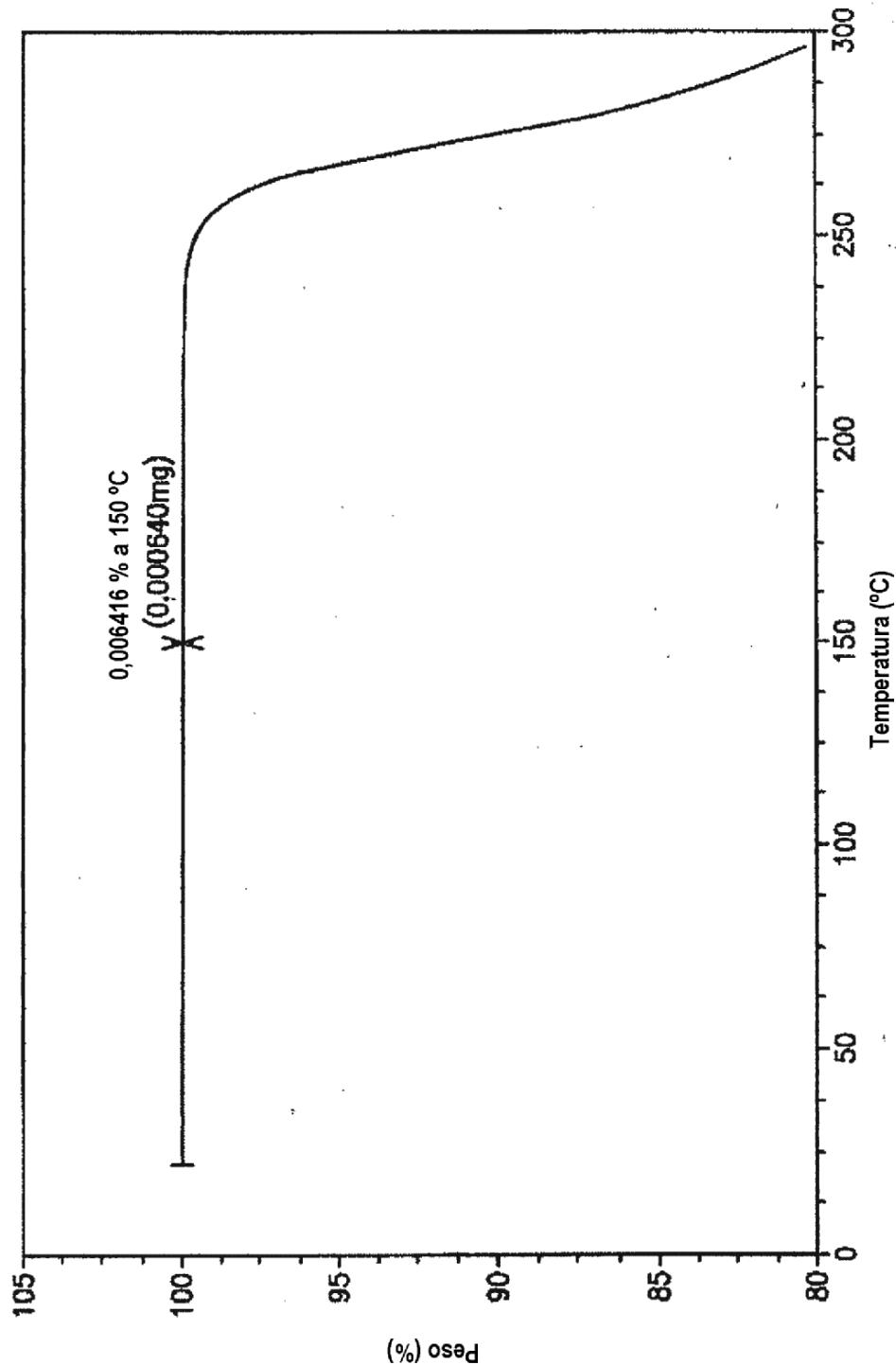


FIG. 3

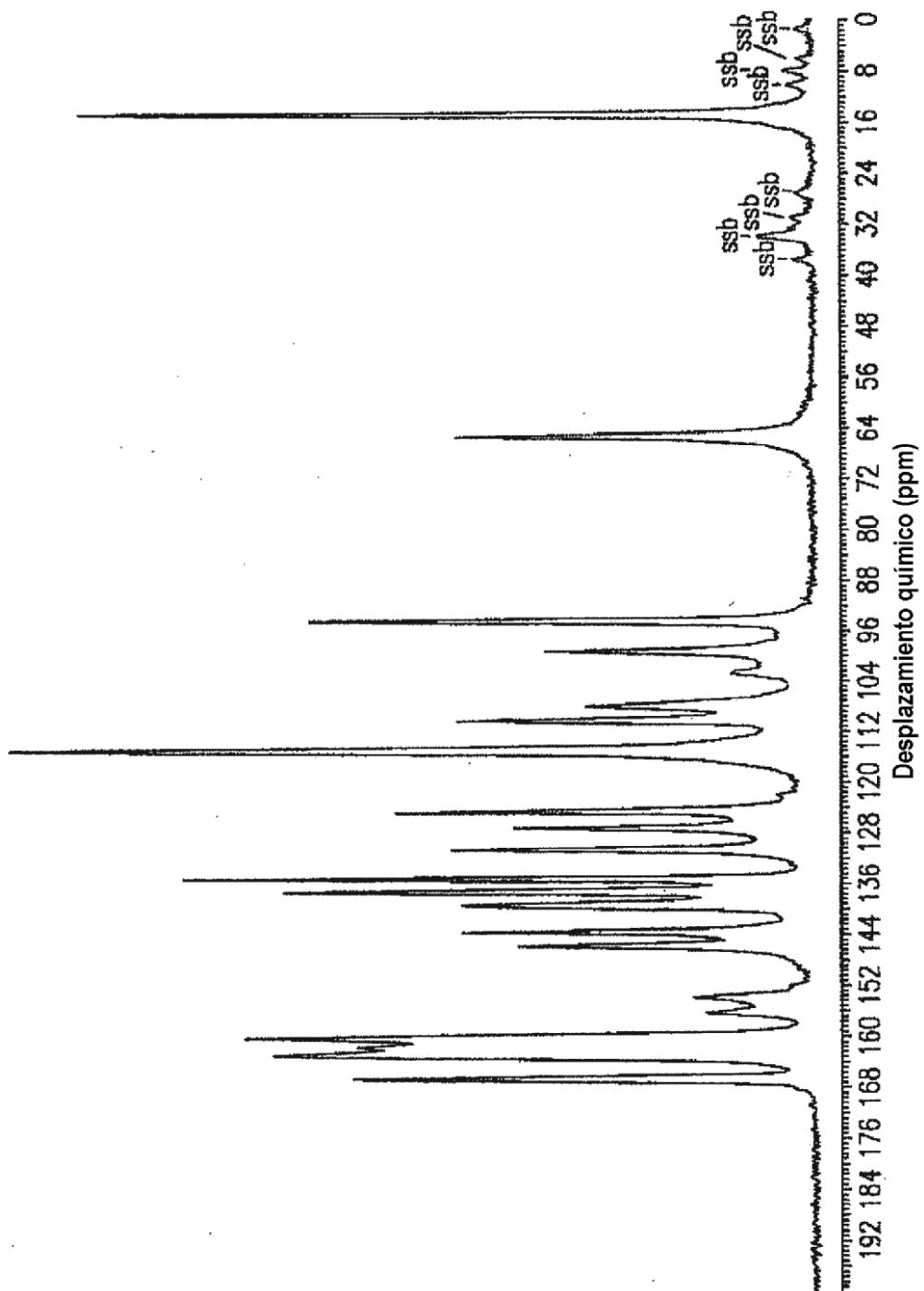


FIG. 4