

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 336**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07C 15/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2020** **PCT/US2020/067557**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2021** **WO21138483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2020** **E 20845854 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023** **EP 4084778**

54 Título: **Formulaciones de inhibidores de cinasa amorfos y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 966 336 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

Formulaciones de inhibidores de cinasa amorfos y métodos de uso de las mismas

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

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

10 Antecedentes

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

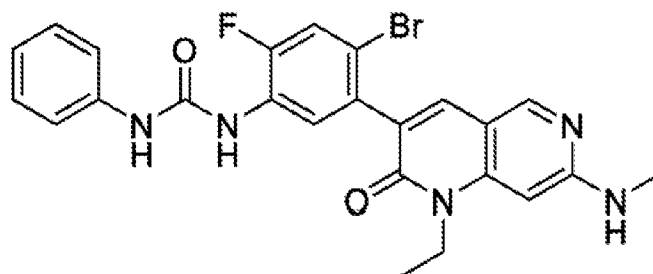
Se ha demostrado que las alteraciones genómicas oncogénicas de la PDGFR α cinasa o la sobreexpresión de la PDGFR α cinasa son causantes de cánceres humanos. Se ha demostrado que las mutaciones sin sentido de la cinasa PDGFR α son causantes de un subconjunto de GIST. Las mutaciones de PDGFR α son factores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

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

Sumario

En el presente documento se proporcionan, en parte, formas amorfas de compuestos de Fórmula (I), dispersiones sólidas y composiciones farmacéuticas, que comprenden formas amorfas de compuestos de

Fórmula (I), adecuadas para administración oral que comprenden una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

5 La presente invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable para administración oral, comprendiendo la composición:

- 10 (i) una dispersión sólida, en donde la dispersión sólida comprende: la forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable; y
(ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Por ejemplo, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida secada por pulverización que comprende una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones contempladas proporcionadas en el presente documento, p. ej., que incluyen una forma amorfa de Fórmula I, tal como en una dispersión sólida como se describe en el presente documento, podrían proporcionar, en ciertas realizaciones, perfiles farmacocinéticos mejorados cuando se administra a un paciente, como por ejemplo, en comparación con la administración de una forma cristalina de Fórmula I. Las composiciones divulgadas (p. ej., comprimidos), en al menos algunas realizaciones, pueden proporcionar una liberación rápida (p. ej., en 30 minutos o menos) de la Fórmula I y/o una disolución rápida.

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

30 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I).

35 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I).

40 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) cuando se expone a 0-100 % de humedad relativa entre 25-40 °C durante al menos 3 meses.

45 En el presente documento también se proporciona, en una realización, un compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto es amorfo en más de aproximadamente 95 %. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto es más de aproximadamente 95 % amorfo mediante análisis PXRD.

En el presente documento también se proporciona, en una realización, un compuesto de Fórmula (I) en forma amorfa sustancialmente exenta de cualquier otra forma cristalina del compuesto de Fórmula (I).

50 En el presente documento también se proporciona, en una realización, un compuesto de Fórmula (I) en forma amorfa esencialmente exenta de material cristalino que tiene una pureza de al menos aproximadamente 95 % aparte de disolventes residuales.

En el presente documento también se proporciona, en una realización, una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 5 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 10 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 15 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 20 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a una temperatura entre 25-40 °C durante aproximadamente al menos 3 meses, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 25 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto es más de aproximadamente 95 % amorfo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto es más de aproximadamente 95 % amorfo mediante análisis PXRD

- 30 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) sustancialmente exento de cualquier otra forma cristalina, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 35 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) sustancialmente exento de forma cristalina que tiene una pureza de al menos aproximadamente 95 % por HPLC, aparte de disolventes residuales, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 40 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % y un polímero junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 45 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una forma amorfa de una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un polímero farmacéuticamente aceptable, p. ej., acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la forma amorfa se caracteriza por una difracción de rayos X en polvo que tiene picos amplios en grados 2 θ , p. ej., en grados 2 θ a aproximadamente 9,5 y aproximadamente 17 a aproximadamente 29. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1.

- 50 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 55 En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) y un polímero junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 60 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) y un polímero junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 65 En el presente documento también se proporciona, en una realización, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a entre 25-40 °C durante aproximadamente 3 meses o más, y un polímero junto

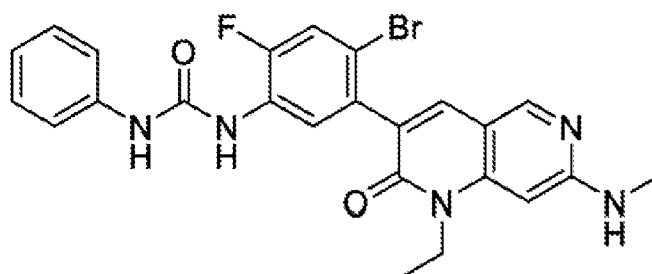
con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento también se proporciona, en una realización, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto es más de aproximadamente 95 % amorfo, y un polímero junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento también se proporciona, en una realización, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) sustancialmente exento de cualquier otra forma cristalina, y un polímero junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento también se proporciona, en una realización, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) sustancialmente exento de forma cristalina que tiene una pureza de al menos aproximadamente 95 % por HPLC aparte de disolventes residuales, y un polímero junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

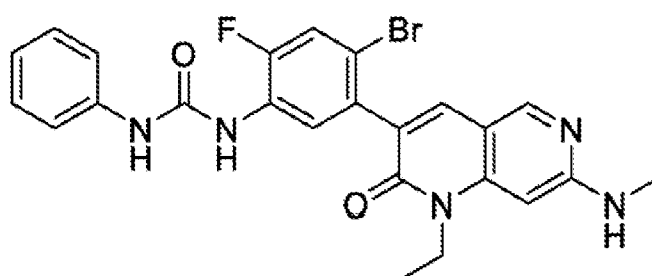
De acuerdo con la invención, en el presente documento se proporciona una composición farmacéuticamente aceptable para administración oral, comprendiendo la composición: (i) una dispersión sólida, en donde la dispersión sólida comprende: la forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

y un polímero farmacéuticamente aceptable; y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

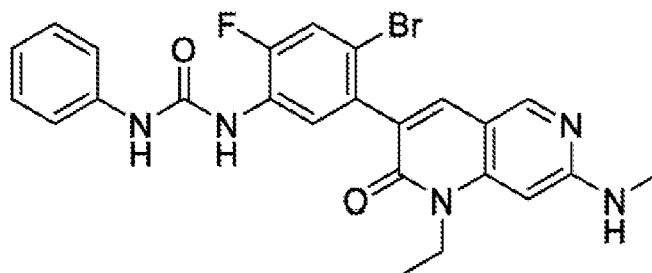
En otra realización, que no se reivindica, se describe en el presente documento una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I)



Fórmula (I)

y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde más de aproximadamente 96 % en peso del compuesto presente en la composición farmacéuticamente aceptable está en forma amorfa.

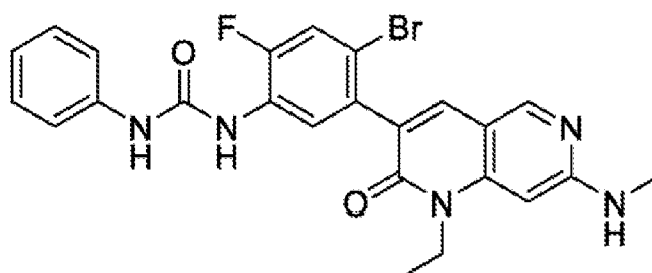
En otra realización, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral a un paciente 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente de volumen y/o carga; y un lubricante y/o un deslizante; y una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante.

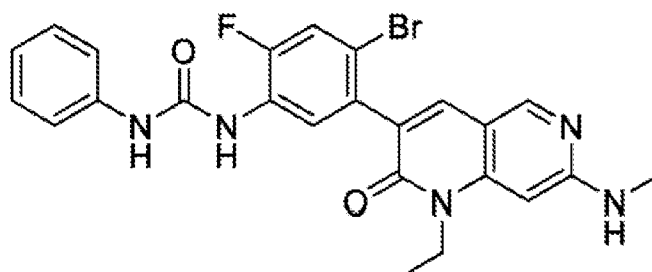
En otra realización, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral a un paciente 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

que comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente espesante, una carga, y un lubricante y/o un deslizante.

En otra realización, en el presente documento se describe un comprimido farmacéuticamente aceptable que tiene 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):

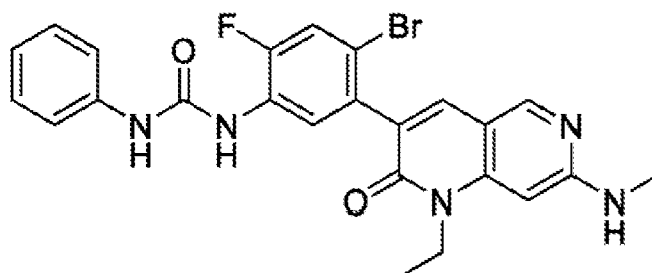


Fórmula (I)

que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente 25-35 % en peso de un agente de volumen basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 25-35 % en peso de una carga basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante.

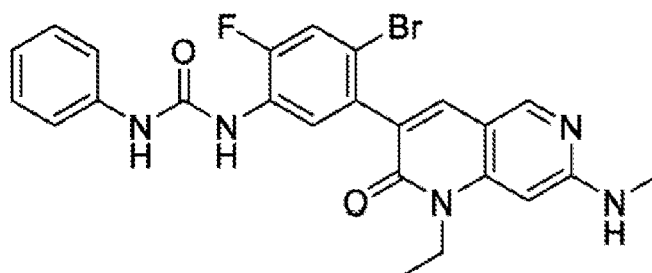
En otra realización, en el presente documento se describe un comprimido farmacéuticamente aceptable que tiene 50

mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

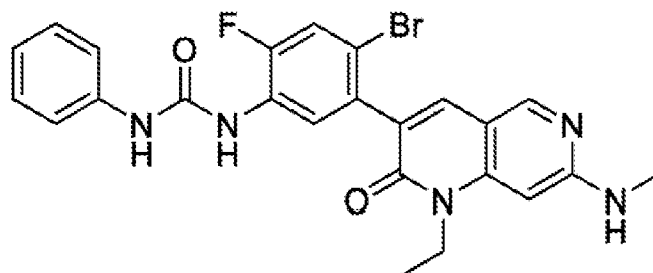
- 5 en donde el comprimido comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en el peso total del comprimido; y aproximadamente 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica.
- 10 En otra realización, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

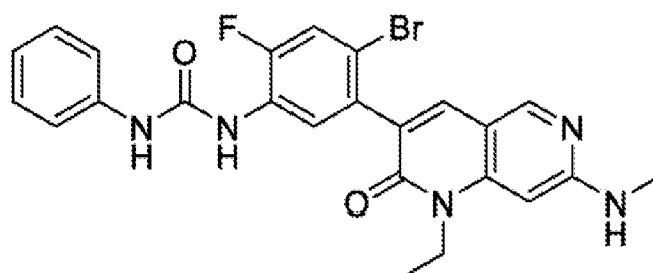
- 15 que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y aproximadamente 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y una mezcla extragranular que comprende aproximadamente 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y (ii) aproximadamente 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica.

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



Fórmula (I)

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



Fórmula (I)

se produce mediante dicho proceso.

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

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

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

En el presente documento también se proporciona, en otra realización, una composición o uno o más comprimidos

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

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

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento para usar en un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT o mutaciones en PDGFRA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento para usar en un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT y mutaciones en PDGFRA en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento para usar en un método para tratar enfermedades asociadas a mutaciones en KIT o mutaciones en PDGFRA, que comprende mutaciones pasajeras en PDGFRB en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento para usar en un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de NF-1, tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de succinato deshidrogenasa (SDH), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PDGFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más comprimidos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma cutáneo o melanoma no cutáneo. En algunas realizaciones, el melanoma es melanoma cutáneo. En algunas realizaciones, el melanoma cutáneo es un melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma acral-lentiginoso, o melanoma amelanótico y desmoplásico. En algunas realizaciones, el melanoma es un melanoma no cutáneo (no tiene su origen en la piel). En algunas realizaciones, el melanoma no cutáneo es el melanoma ocular o el melanoma mucoso. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de c-KIT y/o PDGFRA y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en tumor de células germinales asociado a KIT (p. ej., células germinales testiculares), cáncer de piel asociado a KIT (p. ej., carcinoma cutáneo de células escamosas asociado a KIT, carcinoma de células de Merkel asociado a KIT, melanoma uveal, cáncer de piel no melanoma) o carcinoma de células renales asociado a KIT (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma de células renales cromóforo). En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cuello uterino, cáncer de pene asociado a PDGFRA, cáncer de próstata, cáncer de próstata asociado a PDGFRA, cáncer de piel no melanoma asociado a PDGFRA, glioma asociado a PDGFRA, sarcoma asociado a PDGFRA, glioblastoma asociado a PDGFRA o cáncer de páncreas asociado a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad que comprende una mutación en PDGFRB se selecciona del grupo que consiste en cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama.

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

Breve descripción de figuras y dibujos

La Figura 1 representa una difracción de rayos X en polvo (PXRD) de una dispersión sólida que comprende la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I).

La Figura 2 representa un perfil de disolución de comprimidos ilustrativos que contienen el Compuesto 1 usando el método de disolución del Ejemplo 8.

Descripción detallada

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

Definiciones

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

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

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

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

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se ha divulgado en el presente documento formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "Impureza A" y "Compuesto 2" se refieren cada uno al compuesto 3-(5-amino-2-bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, que es el compuesto de Fórmula (II) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, una sustancia anilínica puede ser la Impureza A.

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

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

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

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

Como se utiliza en el presente documento, el término "plastificante" incluye todos los compuestos capaces de plastificar el polímero aplicado. En general, los plastificantes son aditivos que cuando se añaden, ya sea en estado sólido o líquido, son capaces de ablandar los polímeros plásticos aumentando así la flexibilidad de la matriz polimérica durante el proceso de extrusión en estado fundido. Los plastificantes generalmente reducen la temperatura de transición vítrea y el punto de fusión de los polímeros. Los plastificantes generalmente también reducen la viscosidad de una masa fundida de polímero, permitiendo así una temperatura de procesamiento más baja durante la extrusión de masa fundida en caliente. Ejemplos de compuestos que pueden funcionar como plastificantes incluyen, pero sin limitación, glicerina; polietilenglicoles (PEG), p. ej., PEG300, PEG400, PEG1500; ftalatos, p. ej., ftalato de dietilo; polisorbatos; sorbitol; ésteres de citrato; triacetina; plurónicos, p. ej., Pluronic P407; Labrasol; y vitamina E TPGS.

Como se utiliza en el presente documento, el término "estable" en el presente documento significa la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no se convierte en ninguna otra forma sólida y contiene menos de 5 % (p/p) del total de otras formas (o, por ejemplo, menos de 4 % p/p, menos de 3 % p/p, menos de 2 % p/p) cuando se almacena a una temperatura de hasta aproximadamente 40 °C y a una humedad relativa de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % durante al menos aproximadamente tres meses.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "dispersión sólida" significa cualquier composición sólida que tiene al menos dos componentes. De acuerdo con la invención, una dispersión sólida como se divulga en el presente documento incluye un principio activo, compuesto de Fórmula (I), disperso entre un polímero.

Una "combiterapia" es un tratamiento que incluye la administración de dos o más agentes terapéuticos, p. ej., un compuesto de fórmula I y un inhibidor de la ruta de MAPKAP, a un paciente. Los dos o más agentes terapéuticos pueden administrarse al mismo tiempo, p. ej., en composiciones farmacéuticas separadas o en la misma composición farmacéutica, o pueden administrarse en momentos diferentes. Por ejemplo, pueden administrarse simultáneamente o durante períodos de tiempo superpuestos, y/o un agente terapéutico puede administrarse antes o después de los otros agentes terapéuticos. El tratamiento con una combiterapia incluye opcionalmente el tratamiento con un solo agente, precedido o seguido por un período de tratamiento simultáneo con ambos agentes. No obstante, se contempla que durante algún período de tiempo, cantidades eficaces de los dos o más agentes terapéuticos estén presentes dentro del paciente.

En general, una forma en estado sólido, tal como una forma cristalina o una forma amorfa, pueden hacer referencia en el presente documento a que está caracterizada por datos gráficos "como se muestra en" o "como se representa sustancialmente en" la Figura 1. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo y espectros de RMN en estado sólido. Como se conoce bien en la técnica, los datos gráficos proporcionan potencialmente información técnica adicional para definir, adicionalmente, la forma en estado sólido respectiva (una denominada "huella dactilar"), que no se puede describir necesariamente mediante la referencia a valores numéricos o posiciones de pico solo. En cualquier caso, la persona experta comprenderá que tales representaciones gráficas de datos se pueden someter a pequeñas variaciones, p. ej., en intensidades relativas de pico y posiciones de pico debido a determinados factores, tales como, aunque no de forma limitativa, variaciones en la respuesta del instrumento y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que son bien conocidas por parte de la persona experta. Un cristal está compuesto de átomos dispuestos periódicamente en un espacio 3D, mientras que en los materiales amorfos los átomos se distribuyen aleatoriamente en el espacio 3D. Como resultado, el difractograma de rayos X de un material cristalino mostrará picos estrechos de alta intensidad debido al hecho de que los rayos X se dispersan sólo en ciertas direcciones (debido a la disposición periódica de los átomos). Por el contrario, el difractograma de rayos X de un material amorfo generalmente muestra picos amplios (patrón de halo) de baja intensidad porque los rayos X se dispersan en muchas direcciones diferentes, lo que genera grandes protuberancias distribuidas en un amplio intervalo (2 Theta).

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

La invención se refiere a realizaciones en las que las composiciones incluyen dispersiones sólidas amorfas de formas amorfas de un compuesto de Fórmula (I) en una matriz polimérica y formas amorfas de compuestos de Fórmula (I).

La naturaleza amorfa y las cantidades de fármaco cristalino de la dispersión sólida pueden determinarse mediante difracción de rayos X en polvo (PXRD), análisis por microscopía electrónica de barrido (SEM), calorimetría diferencial de barrido (DSC) o cualquier otra medición cuantitativa estándar. Por ejemplo, el material es amorfo en la difracción de rayos X cuando no se observan picos agudos en su patrón PXRD, más bien lo que se describen como patrones tipo halo. Los picos agudos en el patrón indican la presencia de material cristalino. La forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) puede caracterizarse por el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1.

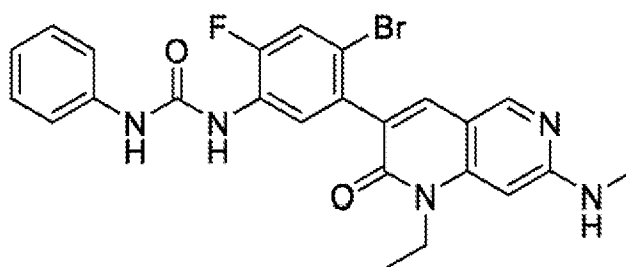
El fármaco amorfo puede existir dentro de la dispersión amorfa sólida como una fase pura, como una solución sólida de fármaco distribuido homogéneamente por todo el polímero o cualquier combinación de estos estados o aquellos estados que se encuentran intermedios entre ellos. Preferentemente, la dispersión es sustancialmente homogénea de modo que el fármaco amorfo se dispersa lo más homogéneamente posible por todo el polímero. Como se utiliza en el presente documento, "sustancialmente homogéneo" significa que la fracción de fármaco que está presente en dominios amorfos relativamente puros dentro de la dispersión sólida es relativamente pequeña.

Proceso

En el presente documento también se proporciona, un proceso para la preparación de una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, comprendiendo el proceso:

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

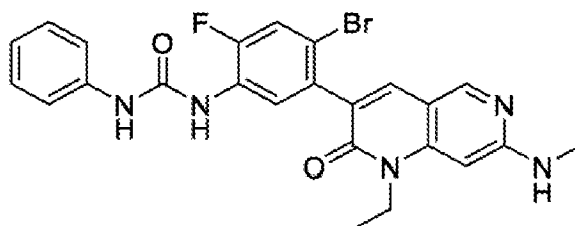
Por ejemplo, en una realización, en el presente documento se proporciona un proceso para la preparación de la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

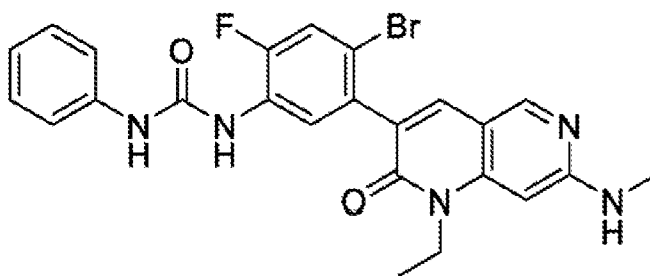
comprendiendo el proceso: mezclar el compuesto de Fórmula (I), un disolvente, un polímero tal como acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y agua, para obtener una suspensión; opcionalmente agitar y/o mezclar la suspensión mientras se mantiene una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 °C; calentar la suspensión para disolver las partículas suspendidas antes de su introducción en un secador por pulverización; secar por pulverización la suspensión para obtener una dispersión secada por pulverización; secar la dispersión secada por pulverización; obteniendo así la dispersión sólida. En ciertas realizaciones, el calentamiento comprende hacer pasar la suspensión a través de un intercambiador de calor en línea.

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



Fórmula (I)

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



Fórmula (I)

se produce mediante dicho proceso.

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

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

En algunas realizaciones, el disolvente es un compuesto orgánico en el que el agente activo y el polímero son mutuamente solubles. En algunas realizaciones, el disolvente es un alcohol, cetona, éter, éster, alcano halogenado, amida, sulfona, ácido o un compuesto nitro. En algunas realizaciones, el disolvente es metanol, etanol, n-propanol, isopropanol o butanol. En algunas realizaciones, el disolvente es acetona, metiletilcetona (MEK) o metilisobutilcetona (MIBK). En algunas realizaciones, el disolvente es acetato de metilo, acetato de etilo o acetato de propilo. En algunas realizaciones, el disolvente es dietiléter, tetrahidrofurano (THF), 2-metil THF, 2,5-dimetil THF o 2,2,5,5-tetrametil THF. En algunas realizaciones, el disolvente es acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, 1,1,1-tricloroetano, dimetil

- acetamida (DMA), nitrometano, ácido acético o dimetilsulfóxido (DMSO). Las mezclas de disolvente y agua son adecuadas siempre que el polímero y el compuesto de Fórmula (I) sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:acetona. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:THF. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:metanol. En algunas realizaciones, la mezcla de agua:disolvente es agua:etanol. En algunas realizaciones, la mezcla de agua:disolvente es agua:metiletilcetona. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de agua: disolvente es agua:cloruro de metileno. En algunas realizaciones, las mezclas de disolventes son adecuadas siempre que el polímero y el compuesto de Fórmula (I) sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es metanol:acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es etanol: acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es metanol:diclorometano. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente: disolvente es etanol: diclorometano.
- En algunas realizaciones, el disolvente es un compuesto orgánico en el que está suspendido el agente activo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se suspende en una mezcla de agua purificada y THF antes de la adición del polímero. En algunas realizaciones, el compuesto 1 se suspende en una mezcla de agua purificada y THF antes de la adición de HPMCAS-HG.
- En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 0-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 5-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 10-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-24 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-23 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-22 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 15-21 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-20 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-24 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-23 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-22 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-21 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 17-20 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-25 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-24 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-23 °C.
- En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-22 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-21 °C. En algunas realizaciones, el intervalo de temperatura para agitar y mezclar la suspensión final es de aproximadamente 18-20 °C.
- En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-100 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-30 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-25 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-20 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-15 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 5-10 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 30-50 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 35-45 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 40-45 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 42-48 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 45-50 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión a través del intervalo operativo del intercambiador de calor en línea puede ser de aproximadamente 50-100 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 50-90 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 50-80 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 50-70 kg/h. En algunas realizaciones, el caudal de la suspensión es de aproximadamente 50-60 kg/h.
- En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 110-130 °C, preferentemente aproximadamente 115-125 °C, lo más preferentemente

aproximadamente 116 °C, aproximadamente 117 °C, aproximadamente 118 °C, aproximadamente 119 °C, aproximadamente 120 °C, aproximadamente 121 °C, aproximadamente 122 °C, aproximadamente 123 °C, aproximadamente 124 °C, aproximadamente 125 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 15-25 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-25 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 10-100 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-90 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-80 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-70 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-60 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-50 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-40 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la solución cerca o en la boquilla del secador por pulverización puede ser de aproximadamente 20-30 °C.

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

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

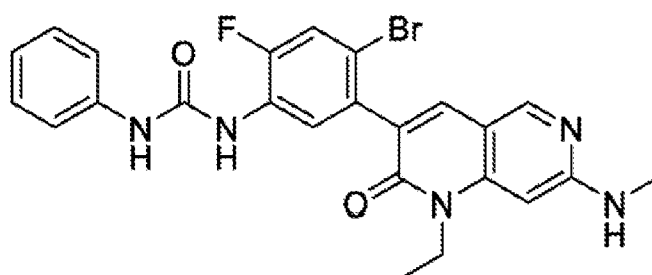
En algunas realizaciones, el polímero puede ser iónico. En algunas realizaciones, el polímero puede ser no iónico. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, hidroxietil celulosa, metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli(metacrilato de metilo-acrilato de etilo), poli(cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo) y poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metacrilato de metilo), y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato

de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, alcoholes polivinílicos que tienen al menos una parte de sus unidades repetidas en forma hidrolizada, polivinilpirrolidona, poloxámeros, o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

Caracterización de formas cristalinas y amorfas

En un aspecto general, el compuesto de base libre de Fórmula (I) se puede utilizar como material de partida o se puede preparar mediante métodos como se describe adicionalmente en los documentos US 8.940.756 y US 8.461.179.

En un aspecto general, que no forma parte de las reivindicaciones, se proporciona una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I).



Fórmula (I)

En otro aspecto general, que no forma parte de las reivindicaciones, se proporciona una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente 95 % y disolventes residuales inferior a aproximadamente 0,5 %.

En general, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) está sustancialmente exenta de disolventes residuales. La expresión "sustancialmente exenta" significa una cantidad de disolventes residuales dentro de los límites ICH permisibles adecuados para preparaciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 1 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,9 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,8 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,7 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,6 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,5 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,4 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,3 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,2 % de disolventes residuales. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene menos de 0,1 % de disolventes residuales.

En otro aspecto general, que no forma parte de las reivindicaciones, en el presente documento se proporciona una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior a aproximadamente 95 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 96 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 97 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 98 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 99 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 99,5 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 99,8 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 99,9 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 90 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 92 %. En algunas realizaciones, la pureza por HPLC es superior a aproximadamente 94 %.

En otro aspecto, que no forma parte de las reivindicaciones, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (I) en forma amorfa que está sustancialmente exenta de cualquier otra forma cristalina. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) en forma amorfa contiene menos de aproximadamente 5 % de otras formas cristalinas. En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) contiene no más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina.

La forma amorfa proporcionada en el presente documento esencialmente no se convierte en ninguna forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) en diversas condiciones, es decir, no contiene más de ("NMT") aproximadamente 10 % (p/p), aproximadamente 5 % (p/p), aproximadamente 4 % (p/p), aproximadamente 3 % (p/p), aproximadamente 2 % (p/p), aproximadamente 1 % (p/p), aproximadamente 0,5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I).

Como se utiliza en el presente documento, "sustancialmente exenta de cualquier otra forma" significa que la forma amorfa en estado sólido de un compuesto de fórmula (I) contiene aproximadamente 20 % o menos, aproximadamente 10 % o menos, aproximadamente 5 % o menos, aproximadamente 2 % o menos, o aproximadamente 1 % o menos, de cualquier otra forma del compuesto medido, por ejemplo, por PXRD, o menos de aproximadamente 20 %, menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 4 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 2 % o menos de aproximadamente 1 %, de cualquier otra forma del compuesto medido, por ejemplo, mediante PXRD. Por lo tanto, se entendería que un estado sólido de forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) descrita en el presente documento como sustancialmente exenta de cualquier otra forma de estado sólido contiene más del 80 % (p/p), más del 90 % (p/p), más del 95 % (p/p), más del 98 % (p/p), o más del 99 % (p/p) de la forma amorfa en estado sólido en cuestión de un compuesto de Fórmula (I). En consecuencia, en algunas realizaciones, las formas en estado sólido descritas de la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) pueden contener de 1 % a 20 % (p/p), de 5 % a 20 % (p/p), o de 5 % a 10 % (p/p) de una o más otras formas en estado sólido del compuesto de Fórmula (I).

Como se utiliza en el presente documento, "cantidades no detectables de ninguna forma cristalina" significa que la forma amorfa en estado sólido de un compuesto de Fórmula (I) contiene una cantidad de forma cristalina que es igual o inferior a las cantidades detectables mediante un instrumento de detección y/o medida, por ejemplo por PXRD. Esta cantidad puede incluir, preferentemente menos de aproximadamente 4 % p/p, menos de aproximadamente 3 % p/p, menos de aproximadamente 2 % p/p o menos de aproximadamente 1 % p/p de cualquier otra forma del compuesto en cuestión medido, por ejemplo, mediante PXRD. Esta cantidad puede ser preferentemente menos de 4 % p/p, menos de 3 % p/p, menos de 2 % p/p o menos de 1 % p/p.

El contenido de formas en estado sólido se mide normalmente mediante cualquier método adecuado apreciado por un experto en la materia, por ejemplo, PXRD, RMN en estado sólido, IR, Raman o DSC.

Un método analítico ilustrativo es el siguiente: La difracción de rayos X en polvo se puede realizar utilizando un difractómetro Rigaku D/MAX 2200 VPC o PANALYTICAL ExpertPro DY2408 u otros aparatos adecuados en la práctica, el patrón de difracción de rayos X en polvo se midió a temperatura ambiente utilizando un tubo lleno de Cu K α (40 kV, 40 mA) como fuente de rayos X con un goniómetro de gran angular, una rendija de dispersión de 1°, una rendija divergente de 1°, un monocromador secundario de grafito y un contador de centelleo. La recolección de datos se realizó en 2theta, modo de exploración continuo a una velocidad de exploración de 3°/minuto en etapas de exploración de 0,02° en el intervalo de 2° a 40°.

En un aspecto, que no forma parte de las reivindicaciones, en el presente documento se proporciona una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no contiene más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina cuando se almacena a una temperatura de hasta aproximadamente 40 °C y a una humedad relativa de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % durante al menos tres meses. La presente invención comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) en forma estable. En algunas realizaciones, la forma amorfa esencialmente no se convierte en ninguna forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) en diversas condiciones, es decir, no contiene más de ("NMT") 10 % (p/p), 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0,5 % (p/p) de cualquier forma cristalina. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 10 % (p/p) de cualquier forma cristalina, y preferentemente ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina, cuando se almacena a 25 °C y en las siguientes condiciones: 0 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días, o 20 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días, o 40 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días, o 60 % de humedad relativa durante 3 días, o preferentemente durante 7 días, u 80 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días, o 100 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento no se convierte en un compuesto cristalino de Fórmula (I) en condiciones del 0 al 100 %, de humedad relativa entre 25 °C-40 °C durante al menos 0 a 360 días. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 10 % (p/p), y preferentemente ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina cuando se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) durante 3 días, preferentemente durante 7 días. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 10 % (p/p), y preferentemente ninguna cantidad detectable, de cualquier forma cristalina, cuando se almacena a 25 °C y 80 % de humedad relativa (RH) durante 3 días, preferentemente durante 7 días. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 5 %, preferentemente ninguna cantidad detectable, de cualquier forma cristalina, cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a 25 °C durante 7 días. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 5 %, preferentemente ninguna cantidad detectable, de cualquier forma cristalina, cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a 25 °C durante 30 días. En algunas realizaciones, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 5 %, preferentemente ninguna cantidad detectable, de

[illegible]

En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) en forma altamente pura y estable. La forma altamente pura y amorfa suele tener una pureza HPLC de al menos 95 % (p/p), preferentemente al menos 96 % (p/p), preferentemente al menos 97 % (p/p), preferentemente al menos 98 % (p/p), preferentemente al menos 99 % (p/p), y no se convierte a forma cristalina como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Por consiguiente, como se divulga en el presente documento, la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) puede

tener una alta pureza química, así como una alta pureza polimórfica. La forma altamente pura y amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 10 % (p/p), no más de 5 % (p/p), no más de 4 % (p/p), no más de 3 % (p/p), no más de 2 % (p/p), no más de 1 % (p/p) de cualquier forma cristalina cuando se almacena en las condiciones ilustradas en la Tabla 2 (a)-(c), que incluye la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, a continuación, en el presente documento. En particular, sorprendentemente la forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) es altamente estable, no muestra conversión polimórfica a formas cristalinas en condiciones rigurosas de alta humedad relativa y alta temperatura.

En un aspecto, se proporciona en el presente documento una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no contiene más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina cuando se almacena a una temperatura de hasta aproximadamente 40 °C y a una humedad relativa de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % durante al menos tres meses. La presente invención comprende una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) en una forma estable. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa esencialmente no se convierte en ninguna forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) en diversas condiciones, es decir, no contiene más de ("NMT") 10 % (p/p), 5 % (p/p), 4 % (p/p), 3 % (p/p), 2 % (p/p), 1 % (p/p), 0,5 % (p/p) de cualquier forma cristalina. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 10 % (p/p) de cualquier forma cristalina, y preferentemente ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina, cuando se almacena a 25 °C y en las siguientes condiciones: 0 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días, o 20 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días, o 40 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días, o 60 % de humedad relativa durante 3 días, o preferentemente durante 7 días, u 80 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días, o 100 % de humedad relativa durante 3 días, preferentemente durante 7 días. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento no se convierte en un compuesto cristalino de Fórmula (I) en condiciones del 0 al 100 %, de humedad relativa entre 25 °C-40 °C durante al menos 0 a 360 días. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 10 % (p/p), y preferentemente ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina cuando se almacena a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) durante 3 días, preferentemente durante 7 días. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 10 % (p/p), y preferentemente ninguna cantidad detectable, de cualquier forma cristalina, cuando se almacena a 25 °C y 80 % de humedad relativa (RH) durante 3 días, preferentemente durante 7 días. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 5 %, preferentemente ninguna cantidad detectable, de cualquier forma cristalina, cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a 25 °C durante 7 días. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 5 %, preferentemente ninguna cantidad detectable, de cualquier forma cristalina, cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a 25 °C durante 30 días. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 5 %, preferentemente ninguna cantidad detectable, de cualquier forma cristalina, cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a 25 °C durante 60 días. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 3 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 4 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 5 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 6 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 7 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 8 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 9 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 10 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula

(I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 11 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 12 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-75 % a entre 25-40 °C durante 13 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a entre 25-40 °C durante 14 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a entre 25-40 °C durante 15 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a entre 25-40 °C durante 16 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a entre 25-40 °C durante 17 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a entre 25-40 °C durante 18 meses. En algunas realizaciones, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina o cualquier cantidad detectable de cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), cuando se expone a una humedad relativa de 0-100 % a entre 25-40 °C durante 2 años. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 10 %. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 20 %. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 30 %. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 40 %. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 50 %. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 60 %. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 70 %. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 80 %. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 90 %. En algunas realizaciones, la temperatura es de 25°C. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 90 %. En algunas realizaciones, la temperatura es de 30°C. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 90 %. En algunas realizaciones, la temperatura es de 35°C. En algunas realizaciones, la humedad relativa es de aproximadamente 90 %. En algunas realizaciones, la temperatura es de 40 °C.

En algunas realizaciones, una dispersión sólida descrita en el presente documento comprende menos de aproximadamente 0,05 % (p/p) (por ejemplo, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % p/p, o de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,08 % p/p) de 3-(5-amino-2 -bromo-4-fluorofenil)-1-etil-7-(metilamino)-1,6-naftiridin-2(1H)-ona, anilina, o combinaciones de las mismas, detectado por HPLC.

En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) está presente en forma altamente pura y estable. La forma altamente pura y amorfa suele tener una pureza HPLC de al menos 95 % (p/p), preferentemente al menos 96 % (p/p), preferentemente al menos 97 % (p/p), preferentemente al menos 98 % (p/p), preferentemente al menos 99 % (p/p), y no se convierte a forma cristalina como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Por consiguiente, como se divulga en el presente documento, una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) puede tener una alta pureza química, así como una alta pureza polimórfica. La forma altamente pura y amorfa de un compuesto de Fórmula (I) no contiene más de 10 % (p/p), no más de 5 % (p/p), no más de 4 % (p/p), no más de 3 % (p/p), no más de 2 % (p/p), no más de 1 % (p/p) de cualquier forma cristalina cuando se almacena en las condiciones ilustradas en la Tabla 2 (a)-(c), que incluye una dispersión sólida que comprende un compuesto de Fórmula (I) preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, a continuación, en el presente documento. En particular, una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) es sorprendentemente muy estable, no muestra conversión polimórfica a formas cristalinas en condiciones rigurosas de alta humedad relativa y alta temperatura.

En un aspecto, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) se caracteriza por una difracción de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1. En el presente documento se describe una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I). La forma amorfa puede caracterizarse por un patrón PXRD de "halo" amorfo; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1, y combinaciones de estos datos. La forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) se puede preparar mediante el proceso de disolución del compuesto de Fórmula (I), secado por pulverización de la solución del compuesto; y secado del compuesto secado por pulverización.

En un aspecto, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada inesperada (Tabla 3). En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma

amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 10 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 20 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 30 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 40 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 50 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 60 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 70 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 80 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 90 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 100 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 110 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada aproximadamente 120 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada de aproximadamente 1 orden de magnitud mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una solubilidad mejorada de aproximadamente 2 órdenes de magnitud mayor que la del compuesto cristalino.

En un aspecto, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene un perfil farmacocinético mejorado inesperado (Tabla 4). En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración máxima (C_{max}) aproximadamente 5 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración máxima (C_{max}) aproximadamente 7 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración máxima (C_{max}) aproximadamente 10 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración máxima (C_{max}) aproximadamente 12 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración máxima (C_{max}) aproximadamente 15 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una concentración máxima (C_{max}) aproximadamente 20 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una exposición total al fármaco ($AUC(0-\infty)$) aproximadamente 5 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una exposición total al fármaco ($AUC(0-\infty)$) aproximadamente 7 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una exposición total al fármaco ($AUC(0-\infty)$) aproximadamente 10 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una exposición total al fármaco ($AUC(0-\infty)$) aproximadamente 12 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una exposición total al fármaco ($AUC(0-\infty)$) aproximadamente 15 veces mayor que la del compuesto cristalino. En algunas realizaciones, la dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) tiene una exposición total al fármaco ($AUC(0-\infty)$) aproximadamente 20 veces mayor que la del compuesto cristalino.

55 *Dispersiones secadas por pulverización*

Las dispersiones del agente activo y del polímero farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento se preparan mediante un proceso de secado por pulverización. Como se utiliza en el presente documento, el término "dispersión secada por pulverización" o "dispersión en polvo secada por pulverización" significa un producto de un proceso de secado por pulverización en donde el producto comprende una dispersión de al menos un agente activo y al menos un excipiente, tal como un polímero. En algunas realizaciones, el polímero es un polímero farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquileteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido

polisiálico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, hidroxietil celulosa, metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), poli(metacrilato de metilo-acrilato de etilo), poli(cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo) y poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metacrilato de metilo), y mezclas de los mismos.

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

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

El gas de secado puede ser prácticamente cualquier gas, pero para minimizar el riesgo de incendio o explosiones debido a la ignición de vapores inflamables, y para minimizar la oxidación indeseable del fármaco, se utiliza un polímero que mejora la concentración u otros materiales en la dispersión, preferentemente un gas inerte, tal como nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno o argón. La temperatura del gas de secado en la entrada de gas del aparato es normalmente de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 300 °C. La temperatura de las partículas del producto, el gas de secado y el disolvente evaporado en la salida o en el extremo distal del cono de recogida suelen variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

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

pulverización. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es metanol:acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es etanol: acetato de etilo. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es metanol: diclorometano. En algunas realizaciones, la mezcla de disolvente:disolvente es etanol: diclorometano.

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

El tiempo medio de residencia de las partículas en la cámara de secado debe ser de al menos 10 segundos, preferentemente al menos 20 segundos. Normalmente, después de la solidificación, el polvo formado permanece en la cámara de secado por pulverización durante aproximadamente 5 a 60 segundos, provocando una mayor evaporación del disolvente. El contenido final de disolvente de la dispersión sólida cuando sale del secador debe ser bajo, dado que esto reduce la movilidad de las moléculas del fármaco en la dispersión, mejorando así su estabilidad. Generalmente, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización debe ser menos de aproximadamente 10 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 9 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 8 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 7 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 6 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 5 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 4 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 3 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 2 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de disolvente de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 1 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de acetona de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 0,5 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de acetona de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 0,3 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de acetona de la dispersión cuando sale de la cámara de secado por pulverización es menos de aproximadamente 0,1 % en peso. En una etapa de procesamiento posterior, tal como secado en bandeja, se puede utilizar para eliminar el disolvente hasta este nivel.

Dispersiones termofusibles

Las dispersiones del agente activo y del polímero farmacéuticamente aceptable como se describe en el presente documento se pueden preparar mediante extrusión de material termofusible. En el presente documento se proporciona, en una realización, un proceso para la preparación de una dispersión sólida que comprende una forma amorfa o sustancialmente amorfa de un compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el proceso: (a) pesar y dispensar

el compuesto de Fórmula (I), uno o más polímeros y opcionalmente uno o más aditivos adicionales tales como plastificantes; (b) mezclar el compuesto de Fórmula (I), dichos polímeros y dichos aditivos adicionales en un mezclador; (c) alimentar el material mezclado a una extrusora de fusión en caliente a una velocidad controlada y a una temperatura controlada; (d) enfriar el material extrudido; (e) recuperar el material extrudido termofusible enfriado; 5 (f) triturar o moler el material extrudido en una forma adecuada para mezclar con excipientes farmacéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) se prepara en una extrusora de fusión en caliente de tornillo calentado a una velocidad controlada y a una temperatura controlada. En algunas realizaciones, el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) se prepara a una temperatura controlada entre 130° y 180 °C. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros del extrudido termofusible del compuesto de 10 Fórmula (I) es un acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, el uno o más polímeros del extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) es un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo (por ejemplo, Kollidon® VA64 o similares). En algunas realizaciones, la dispersión sólida del extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso del compuesto de Fórmula (I) basado en el peso total del extrudido termofusible. En algunas realizaciones, la dispersión sólida del 15 extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso del compuesto de Fórmula (I) basado en el peso total del extrudido termofusible. En algunas realizaciones, la dispersión sólida del extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso del compuesto de Fórmula (I) basado en el peso total del extrudido termofusible. En algunas realizaciones, la dispersión sólida del extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende de 20 20 aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso del compuesto de Fórmula (I) basado en el peso total del extrudido termofusible.

En algunas realizaciones, el uno o más aditivos adicionales es un plastificante. En algunas realizaciones, un aditivo en el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende PEG400. En algunas realizaciones, un aditivo 25 en el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende PEG1500. En algunas realizaciones, un aditivo en el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende vitamina E TPGS. En algunas realizaciones, un aditivo en el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende Labrasol. En algunas realizaciones, un aditivo en el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende Pluronic P407. En algunas realizaciones, 30 el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende de aproximadamente 5 % a aproximadamente 30 % en peso del compuesto de Fórmula (I) basado en el peso total del extrudido termofusible compuesto de polímero y plastificante. En algunas realizaciones, el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en peso del compuesto de Fórmula (I) basado en el peso total del extrudido termofusible compuesto de polímero y plastificante. En algunas realizaciones, el extrudido termofusible del 35 compuesto de Fórmula (I) comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso del compuesto de Fórmula (I) basado en el peso total del extrudido termofusible compuesto de polímero y plastificante.

En algunas realizaciones, el extrudido termofusible del compuesto de Fórmula (I) que comprende aproximadamente 25 % del compuesto de Fórmula (I), aproximadamente 20 % de PEG1500 y aproximadamente 55 % de VA64 se puede extrudir a aproximadamente 160 °C. 40

En algunas realizaciones, la dispersión se prepara mezclando todos los componentes individuales en un mezclador apropiado, como una homogeneizadora, una coctelera, una homogeneizadora en V o un molino, alimentando el material mezclado a una extrusora de fusión en caliente a una velocidad controlada y a una temperatura controlada, enfriando el material extrudido en aire, o mediante una corriente de gas, o en un charco de líquido, o sobre una 45 superficie o una cinta en movimiento, y recuperar el material termofusible extrudido enfriado. En algunas realizaciones, el material extrudido termofusible se utiliza tal cual. En algunas realizaciones, el material extrudido termofusible se adapta a una formulación para la administración controlada del compuesto de Fórmula (I).

En algunas realizaciones, la dispersión se prepara mezclando uno o más de los componentes individuales en un mezclador apropiado, como una homogeneizadora, una coctelera, una homogeneizadora en V o un molino, agregando 50 uno o más de los componentes individuales a una extrusora de fusión en caliente durante el proceso de extrusión a una velocidad controlada y a una temperatura controlada, enfriando el material extrudido en aire, o mediante una corriente de gas, o en un charco de líquido, o sobre una superficie o una cinta en movimiento, recuperando el material extrudido termofusible enfriado. En algunas realizaciones, el material extrudido termofusible se puede utilizar tal cual. 55 En algunas realizaciones, el material extrudido termofusible se puede adaptar a una formulación para la administración controlada del compuesto de Fórmula (I).

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

60 La invención se define por el alcance de las reivindicaciones. En un aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, se proporciona en el presente documento una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % y uno o más vehículos, excipientes o 65 diluyentes y un polímero farmacéuticamente aceptables. En un aspecto, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene más de

5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Tales composiciones o composiciones farmacéuticas, por ejemplo, pueden tener forma de un comprimido, cápsula, 5 píldora, polvo, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, formulaciones de liberación sostenida, solución y suspensión. La composición farmacéutica puede estar en una formulación oral adecuada para la administración única de dosis precisas.

La forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) se puede conformar en una forma farmacéutica terminada. La forma 10 farmacéutica terminada comprende una o más de una forma farmacéutica líquida, sólida o semisólida dependiendo de la vía de administración.

Los excipientes empleados en las composiciones farmacéuticas pueden impartir buenas características de flujo de 15 polvo y compresión al material que se está comprimiendo. Las características deseables de los excipientes pueden incluir altas compresibilidades para permitir la fabricación de comprimidos fuertes con fuerzas de compresión bajas; buenas propiedades de flujo de polvo que pueden mejorar el flujo de polvo de otros excipientes en la composición; y cohesión, por ejemplo, para evitar que un comprimido se desmorone durante el procesamiento, transporte y manipulación. Estas propiedades se imparten a estos excipientes mediante etapas de pretratamiento, tales como la 20 granulación en seco (p. ej., mediante compactación con rodillo, precompresión), granulación en húmedo, esferonización por secado por pulverización (p. ej., dispersión secada por pulverización, nanodispersiones sólidas) o cristalización (por ej., formas de sal) de una composición farmacéutica. Se pueden clasificar según el papel que desempeñan en el comprimido final. Otros excipientes que confieren características físicas a un comprimido acabado son los agentes colorantes y aromatizantes (p. ej., en el caso de los comprimidos masticables). Se describen ejemplos de excipientes, por ejemplo, en el Manual de excipientes farmacéuticos (5ª edición), editado por Raymond C. Rowe, 25 Paul J. Sheskey y Sian C. Owen; Editorial: Pharmaceutical Press.

Como se describe en el presente documento, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender un 30 polímero farmacéuticamente aceptable. Los polímeros farmacéuticamente aceptables pueden ser iónicos o no iónicos. Los polímeros farmacéuticamente aceptables ilustrativos incluyen polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido 35 poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato 40 de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, hidroxietil celulosa, metilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), 45 poli(metacrilato de metilo-acrilato de etilo), poli(cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo) y poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metacrilato de metilo) o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en: polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, 50 espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

La composición farmacéutica proporcionada en el presente documento puede contener una o más cargas, que se 65 añaden, por ejemplo, para aumentar el peso aparente de la mezcla, lo que da como resultado un tamaño práctico para

la compresión. Las cargas que pueden usarse incluyen una o más sales de calcio, tales como fosfato de calcio dibásico y azúcares tales como lactosa, sacarosa, dextrosa, celulosa microcristalina, manitol y maltodextrina. Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcar de repostería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. En algunas realizaciones, la carga es celulosa microcristalina, que puede fabricarse mediante hidrólisis controlada de alfa-celulosa. La celulosa microcristalina adecuada tendrá un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 20 nm a aproximadamente 200 nm. La celulosa microcristalina adecuada incluye Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105 y Avicel PH 200, p. ej., fabricado por FMC Corporation. En algunas realizaciones, la carga es lactosa.

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

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

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

En el presente documento también se proporciona, una dispersión sólida que comprende una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % y un polímero junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, se proporciona una dispersión sólida amorfa que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % y un polímero y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, se proporciona una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) y un polímero, en donde la dispersión sólida está esencialmente exenta de formas cristalinas del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, se proporciona una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene más del 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina y un polímero y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

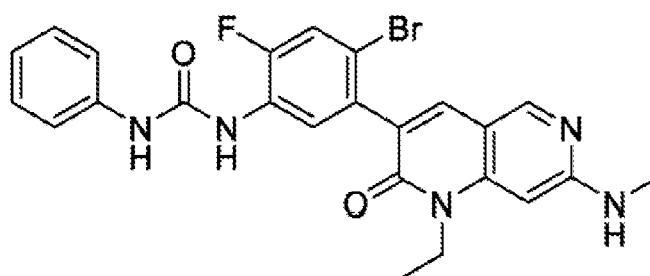
En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 %. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) y un polímero, en donde la dispersión sólida está esencialmente exenta de formas cristalinas del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene más del 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina, y un polímero farmacéuticamente aceptable.

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

La dispersión sólida proporcionada en el presente documento comprende un polímero farmacéuticamente aceptable

seleccionado de polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, o mezclas de los mismos. Por ejemplo, el polímero farmacéuticamente aceptable en la formulación proporcionada en el presente documento es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

La presente invención se refiere a una composición farmacéuticamente aceptable para administración oral, comprendiendo la composición: (i) una dispersión sólida, en donde la dispersión sólida comprende: la forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

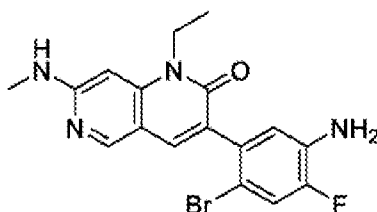
y un polímero farmacéuticamente aceptable; y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la dispersión sólida no tiene más de aproximadamente 5 % p/p de cualquier forma cristalina del compuesto. En algunas realizaciones, la dispersión sólida no tiene sustancialmente ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto. En algunas realizaciones, la forma amorfa tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. En algunas realizaciones, la composición no contiene más de aproximadamente 5 %

(p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto en el agregado cuando se expone a una humedad relativa del 60 % a 25 °C durante 1 mes, 3 meses o 6 meses. En algunas realizaciones, la composición no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto en el agregado cuando se expone a una humedad relativa del 75 % a 40 °C durante 1 mes, 3 meses o 6 meses. En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende aproximadamente del 10 % a aproximadamente el 30 % en peso del compuesto basado en el peso total de la dispersión sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende aproximadamente del 20 % a aproximadamente el 30 % en peso del compuesto basado en el peso total de la dispersión sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende aproximadamente 25 % en peso del compuesto basado en el peso total de la dispersión sólida. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en: polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), covehículos de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, covehículos de injerto que comprenden polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisialico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de

hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero farmacéuticamente aceptable es acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, el compuesto y el polímero farmacéuticamente aceptable están presentes en una proporción de compuesto:polímero de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 10:90. En algunas realizaciones, el compuesto y el polímero farmacéuticamente aceptable están presentes en una proporción de compuesto:polímero de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 20:80. En algunas realizaciones, el compuesto y el polímero farmacéuticamente aceptable están presentes en una proporción de compuesto:polímero de aproximadamente 25:75. En algunas realizaciones, la dispersión sólida es una dispersión sólida secada por pulverización. En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una solubilidad en agua a pH 6,5 de aproximadamente 100 µg/ml a 25 °C a aproximadamente 200 µg/ml a 25 °C. En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una solubilidad en agua a pH 6,5 de aproximadamente 120 µg/ml a 25 °C. En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una solubilidad en agua a pH 2 de aproximadamente 150 µg/ml a 25 °C a aproximadamente 300 µg/ml a 25 °C. En algunas realizaciones, la dispersión sólida tiene una solubilidad en agua a pH 2 de aproximadamente 178 µg/ml a 25°C.

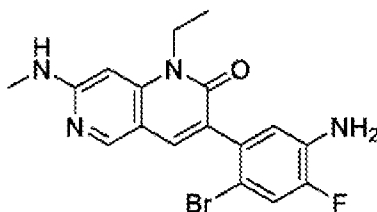
En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende menos de aproximadamente 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

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

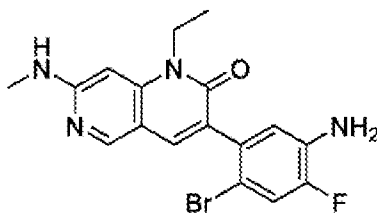
En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende menos de aproximadamente 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

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

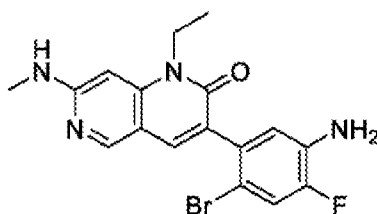
En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende menos de aproximadamente 1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

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

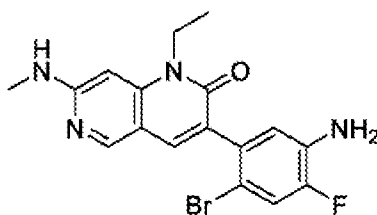
- 5 En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

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

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

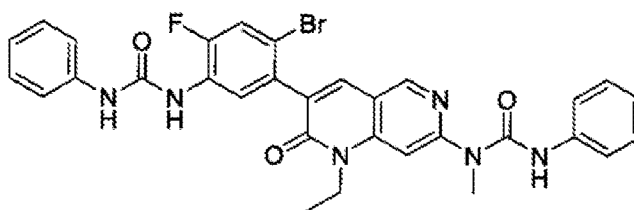


Fórmula (II)

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

- 15 En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende menos de aproximadamente 10 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):

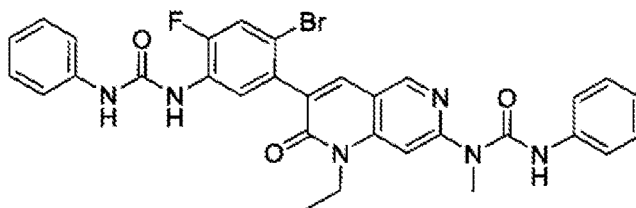
20



Fórmula (III)

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

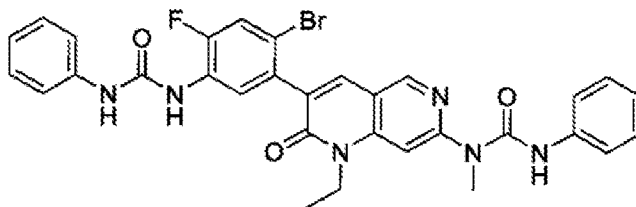
- 25 En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende menos de aproximadamente 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

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

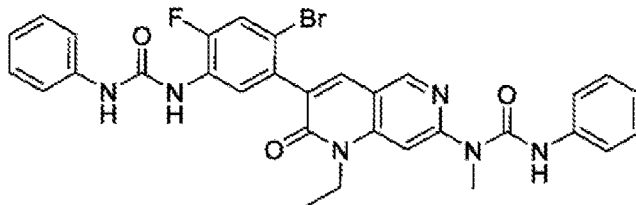
- 5 En algunas realizaciones, la composición farmacéuticamente aceptable comprende menos de aproximadamente 3 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

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

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

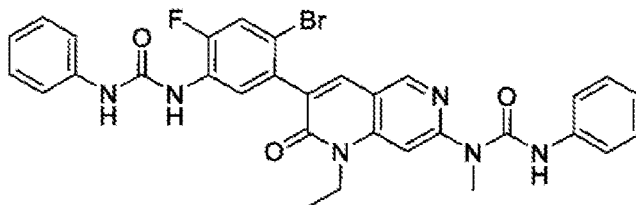


Fórmula (III)

- 15

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

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

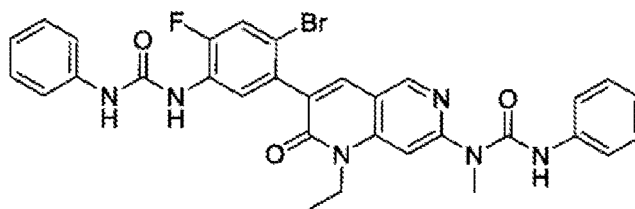


Fórmula (III)

- 25

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

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

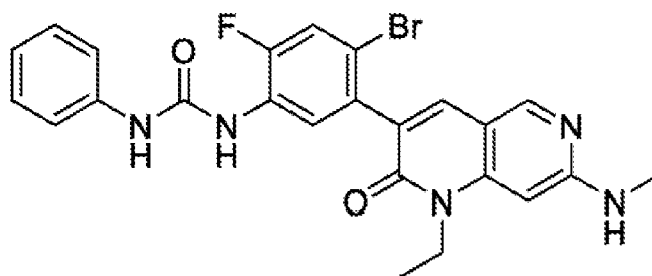


Fórmula (III)

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

En otra realización, se proporcionan en el presente documento una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto representado por la Fórmula (I)

10



Fórmula (I)

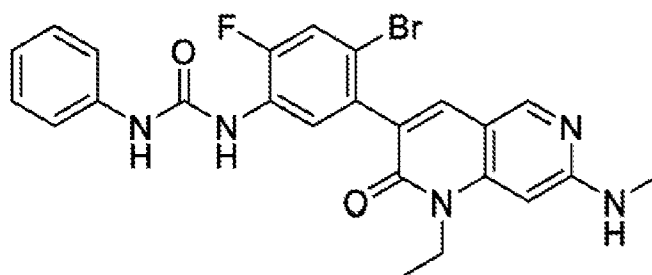
y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde más de aproximadamente 96 % en peso del compuesto presente en la composición farmacéuticamente aceptable está en forma amorfa.

15

En algunas realizaciones, la forma amorfa tiene un patrón de halo de difracción de rayos X de polvo amorfo característico. En algunas realizaciones, la forma amorfa tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

20 En algunas realizaciones, el espectro de difracción de rayos X en polvo se obtiene utilizando radiación Cu K α . En algunas realizaciones, la forma amorfa del compuesto tiene una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 125 °C. En algunas realizaciones, la composición no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I).

25 En una realización, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral a un paciente 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):

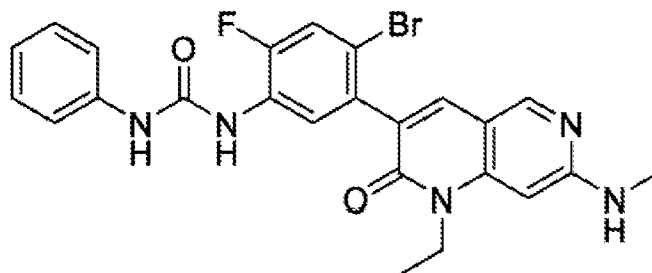


Fórmula (I)

30 que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que

tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente de volumen y/o carga; y un lubricante y/o un deslizante; y una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante.

- 5 En una realización, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral a un paciente 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

- 10 que comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente espesante, una carga, y un lubricante y/o un deslizante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

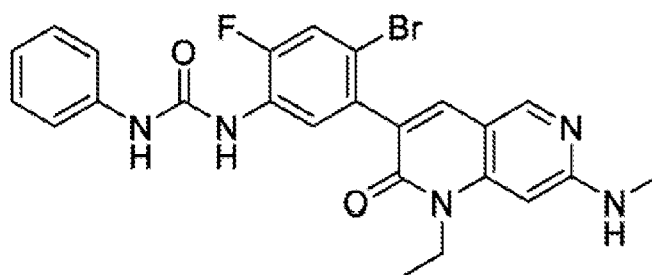
En algunas realizaciones, en el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) aproximadamente 200 mg de una dispersión sólida secada por pulverización que comprende una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I) y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, en donde la dispersión sólida secada por pulverización comprende aproximadamente 50 mg del compuesto representado por la Fórmula (I); (ii) aproximadamente 179 mg de celulosa microcristalina; (iii) aproximadamente 179 mg de lactosa monohidrato; (iv) aproximadamente 30 mg de crospovidona; (v)

aproximadamente 3 mg de dióxido de silicio; y (vi) aproximadamente 3 mg de estearato de magnesio; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) aproximadamente 3 mg de dióxido de silicio; y (ii) aproximadamente 3 mg de estearato de magnesio.

5 Comprimidos

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

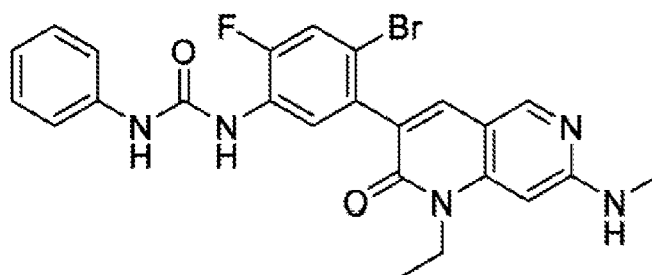
En una realización, en el presente documento se describe un comprimido farmacéuticamente aceptable que tiene 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente 25-35 % en peso de un agente de volumen basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 25-35 % en peso de una carga basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante. En algunas realizaciones, el agente de carga es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la carga es lactosa o un hidrato de la misma.

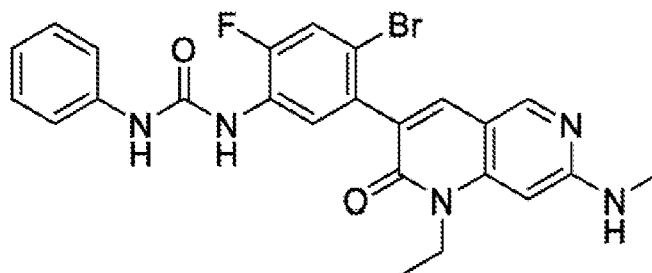
En una realización, en el presente documento se describe un comprimido farmacéuticamente aceptable que tiene 10 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que tiene 10 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente 25-35 % en peso de un agente de volumen basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 25-35 % en peso de una carga basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante. En algunas realizaciones, el agente de carga es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, la carga es lactosa o un hidrato de la misma.

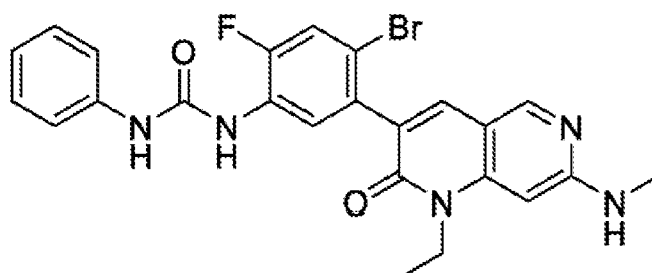
En otra realización, en el presente documento se proporciona un comprimido farmacéuticamente aceptable que tiene 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde el comprimido comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en el peso total del comprimido; y aproximadamente 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el comprimido farmacéuticamente aceptable comprende además al menos uno de: estearato de magnesio, crospovidona y dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el comprimido se disgrega en menos de 1 minuto, según la prueba USP <701> para comprimidos no recubiertos.

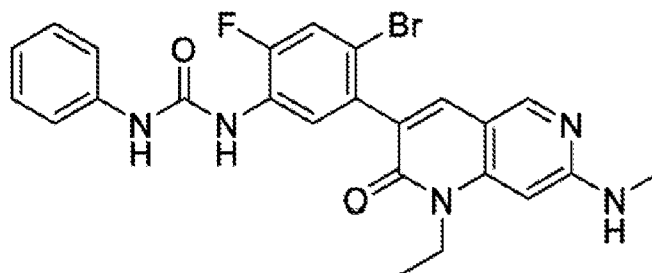
En otra realización, en el presente documento se proporciona un comprimido farmacéuticamente aceptable que tiene 10 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde el comprimido comprende: una dispersión sólida que tiene 10 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en el peso total del comprimido; y aproximadamente 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el comprimido farmacéuticamente aceptable comprende además al menos uno de: estearato de magnesio, crospovidona y dióxido de silicio. En algunas realizaciones, el comprimido se disgrega en menos de 1 minuto, según la prueba USP <701> para comprimidos no recubiertos.

En otra realización, en el presente documento se describe una composición farmacéuticamente aceptable para administrar por vía oral 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

- que comprende: una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende: una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; aproximadamente 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; aproximadamente 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y aproximadamente 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y una mezcla extragranular que comprende aproximadamente 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y (ii) aproximadamente 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la composición o comprimido libera al menos el 80 % del compuesto después de 10 minutos a 40 minutos cuando la composición se prueba en 900 ml de tampón de acetato de sodio a pH 4,5 usando un aparato USP II (método de paletas) a 37 °C, con una velocidad de agitación de 75 rpm. En algunas realizaciones, la composición o comprimido libera al menos el 80 % del compuesto después de 10 minutos cuando la composición se prueba en 900 ml de tampón de acetato de sodio a pH 4,5 usando un aparato USP II (método de paletas) a 37 °C, con una velocidad de agitación de 75 rpm. En algunas realizaciones, la composición o comprimido libera al menos el 80 % del compuesto después de 20 minutos cuando la composición se prueba en 900 ml de tampón de acetato de sodio a pH 4,5 usando un aparato USP II (método de paletas) a 37 °C, con una velocidad de agitación de 75 rpm. En algunas realizaciones, la composición o comprimido libera al menos el 80 % del compuesto después de 30 minutos cuando la composición se prueba en 900 ml de tampón de acetato de sodio a pH 4,5 usando un aparato USP II (método de paletas) a 37 °C, con una velocidad de agitación de 75 rpm. En algunas realizaciones, la composición o comprimido libera al menos el 80 % del compuesto después de 40 minutos cuando la composición se prueba en 900 ml de tampón de acetato de sodio a pH 4,5 usando un aparato USP II (método de paletas) a 37 °C, con una velocidad de agitación de 75 rpm.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un comprimido que proporciona aproximadamente 50 mg de una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I), en donde el comprimido comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) de aproximadamente 195 mg a aproximadamente 205 mg de una dispersión sólida secada por pulverización que comprende aproximadamente 50 mg del compuesto y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) de aproximadamente 177 mg a aproximadamente 181 mg de celulosa microcristalina; (iii) de aproximadamente 177 mg a aproximadamente 181 mg de lactosa monohidrato; y (iv) de aproximadamente 28 mg a aproximadamente 32 mg de crospovidona; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de dióxido de silicio; y (ii) de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina se puede sustituir por lactosa. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina se puede sustituir por manitol. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina se puede sustituir por almidón modificado.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un comprimido, con un peso de aproximadamente 600 mg, proporcionando aproximadamente 25 mg de una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I), en donde el comprimido comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) aproximadamente 16,7 % del peso total del comprimido como una dispersión sólida secada por pulverización que comprende aproximadamente 25 mg del compuesto y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) aproximadamente 37,7 % del peso total del comprimido como celulosa microcristalina; (iii) aproximadamente 37,6 % del peso total del comprimido como lactosa monohidrato; (iv) aproximadamente 6,0 % del peso total del comprimido como croscarmelosa sódica; (v) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como dióxido de silicio; y (vi) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como estearato de magnesio; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como dióxido de silicio; y (ii) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como estearato de magnesio.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un comprimido, con un peso de aproximadamente 600 mg, proporcionando aproximadamente 25 mg de una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I), en donde el comprimido comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) aproximadamente 16,7 % del peso total del comprimido como una dispersión sólida secada por pulverización que comprende aproximadamente 25 mg del compuesto y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) aproximadamente 38,2 % del peso total del comprimido como celulosa microcristalina; (iii) aproximadamente 38,1 % del peso total del comprimido como lactosa monohidrato; (iv) aproximadamente 5,0 % del peso total del comprimido como crospovidona; (v) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como dióxido de silicio; y (vi) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como estearato de magnesio; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como dióxido de silicio; y (ii) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como estearato de magnesio.
- En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un comprimido, con un peso de aproximadamente 600 mg, proporcionando aproximadamente 25 mg de una forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I), en donde el comprimido comprende: (a) una mezcla intragranular que comprende: (i) aproximadamente 16,7 % del peso total del comprimido como una dispersión sólida secada por pulverización que comprende aproximadamente 25 mg del compuesto y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; (ii) aproximadamente 32,7 % del peso total del comprimido como celulosa microcristalina; (iii) aproximadamente 32,6 % del peso total del comprimido como lactosa

monohidrato; (iv) aproximadamente 6,0 % del peso total del comprimido como croscarmelosa sódica; (v) aproximadamente 10,0 % del peso total del comprimido como 70/30 TPGS/Cabosil; (vi) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como dióxido de silicio; y (vii) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como estearato de magnesio; y (b) una mezcla extragranular que comprende: (i) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como dióxido de silicio; y (ii) aproximadamente 0,5 % del peso total del comprimido como estearato de magnesio.

Métodos de tratamiento

10 Cualquier método de tratamiento se refiere a la composición o formulación para usar en dicho tratamiento.

Un compuesto de Fórmula (I) es un inhibidor de c-KIT de amplio espectro. Los trastornos que pueden tratarse con el compuesto de Fórmula (I) incluyen, pero sin limitación:

15 tumores del estroma gastrointestinal (TEGI), tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de NF-1, tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de succinato deshidrogenasa (SDH), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, síndrome hipereosinofílico, Tumor de células germinales asociado a KIT (p. ej., células germinales testiculares), cáncer de piel asociado a KIT, carcinoma de células renales asociado a KIT, cáncer de pene, cáncer de pene asociado a PDGFRA, cáncer de próstata, cáncer de próstata asociado a PDGFRA, 25 cáncer de piel no melanoma asociado a PDGFRA, glioma asociado a PDGFRA, sarcoma asociado a PDGFRA, glioblastoma asociado a PDGFRA, cáncer de páncreas asociado a PDGFRA, o una enfermedad de cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama (p. ej., cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama que comprende una mutación en PDGFRB).

30 En consecuencia, en el presente documento se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o 35 más comprimidos descritos en el presente documento.

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

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

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

60 En el presente documento también se proporciona, en otra realización, un método para tratar una enfermedad que comprende una mutación en PDGFRB seleccionada del grupo que consiste en cáncer vaginal, cáncer de próstata, 65 cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma o sarcoma de mama en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o uno o más

comprimidos descritos en el presente documento.

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

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

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

Una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % como se describe en el presente documento es un inhibidor de c-KIT de amplio espectro. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PDGFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 %. En algunas

realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona, un método para tratar o prevenir el crecimiento tumoral de la progresión tumoral mediado por la cinasa PDGFR que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 %.

En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % se administra a un paciente con cáncer en donde el cáncer son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto de Fórmula (I) que tiene una pureza por HPLC superior al 95 % se administra como agente único o en combinación con otros agentes terapéuticos dirigidos al cáncer, medicamentos biológicos dirigidos al cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario o agentes quimioterapéuticos.

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

Una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina como se describe en el presente documento es un inhibidor de c-KIT de amplio espectro. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PDGFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de c-KIT y/o PDGFRA y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona, un método para tratar o prevenir el crecimiento tumoral de la progresión tumoral mediado por la cinasa PDGFR que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina. En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina se administra a un paciente con cáncer en donde el cáncer son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica,

leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina se administra como un agente único o en combinación con otros agentes terapéuticos dirigidos al cáncer, medicamentos biológicos dirigidos al cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario o agentes quimioterapéuticos.

Una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que tiene no más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento, es un inhibidor de c-KIT de amplio espectro. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PGDFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T o cáncer de pulmón no microcítico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona, un método para tratar o prevenir el crecimiento tumoral de la progresión tumoral mediado por la cinasa PDGFR que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina se administra a un paciente con cáncer en donde el cáncer son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina, o ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), se administra como un solo agente o en combinación con otros agentes terapéuticos dirigidos al cáncer, medicamentos biológicos dirigidos al cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario o agentes quimioterapéuticos.

Una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento es un inhibidor de c-KIT de amplio espectro. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PGDFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T o cáncer de pulmón no microcítico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I). En

algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para tratar o prevenir el crecimiento tumoral de la progresión tumoral mediado por la cinasa PDGFR que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I). En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina se administra a un paciente con cáncer en donde el cáncer son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) en donde el compuesto de Fórmula (I) que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) se administra como agente único o en combinación con otros agentes terapéuticos dirigidos al cáncer, medicamentos biológicos dirigidos al cáncer, inhibidores de puntos de control inmunitario o agentes quimioterapéuticos.

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

En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene cantidades detectables de cualquier forma cristalina, se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej.,

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

En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PGDFRA o melanoma asociado a PGDFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I) se usa en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en donde la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intimaes, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico.

En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), o no se usa ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PGDFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, la enfermedad es causada por la actividad cinasa de: c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico. En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), o no se usa ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un crecimiento del tumor de un tumor mediado por la cinasa PDGFR. En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I), que no tiene más de 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula (I), o no se usa ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en donde la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas y las composiciones farmacéuticas que comprenden una forma amorfa de un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de ciertos trastornos en un paciente que lo necesite. En algunas realizaciones, dicha enfermedad es causada por la actividad cinasa de c-KIT o PDGFRA y sus formas oncogénicas. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma (p. ej., melanoma cutáneo, melanoma no cutáneo, melanoma asociado a KIT o melanoma asociado a PDGFRA o melanoma asociado a PGDFR), leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T o cáncer de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico.

En algunas realizaciones, dicha enfermedad es un crecimiento del tumor de un tumor mediado por la cinasa PDGFR. En algunas realizaciones, el crecimiento del tumor o la progresión del tumor es causado por la sobreexpresión de la cinasa PDGFR α , mutaciones sin sentido oncogénicas de PDGFR α , mutaciones oncogénicas por delección de PDGFR α , reordenamientos oncogénicos del gen PDGFR α que conducen a proteínas de fusión de PDGFR α , delecciones intragénicas en marco de PDGFR α y/o amplificación del gen oncogénico PDGFR α . En algunas realizaciones, dicha enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia o linfoma linfoblástico de linfocitos T. En algunas realizaciones, la enfermedad son tumores del estroma gastrointestinal (GIST) asociados a PDGFRA. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la enfermedad es glioblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un glioma. En algunas realizaciones, la enfermedad es un sarcoma maligno de la vaina del nervio periférico. En algunas realizaciones, la enfermedad es un síndrome hipereosinofílico

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

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

20 *Combiterapia*

Las combiterapias no forman parte de las reivindicaciones.

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

- 35 La combiterapia se puede realizar administrando dos o más agentes terapéuticos, cada uno de los cuales está formulado y se administra por separado. De manera alternativa, también se puede realizar la combiterapia administrando dos o más agentes terapéuticos en una única formulación.

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

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

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

bevacizumab, trastuzumab, tositumomab, bortezomib, ibritumomab tiuxetán, trióxido de arsénico, porfímero sódico, cetuximab, tiotepa, altretamina, fulvestrant, exemestano, rituximab, alemtuzumab, dexametasona, bicalutamida, clorambucilo y valrubicina.

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

- 15 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente inmunomodulador seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de CTLA4 tales como, aunque no de forma limitativa, ipilimumab y tremelimumab; inhibidores de PD1 tales como, aunque no de forma limitativa, pembrolizumab y nivolumab; inhibidores de PDL1 tales como, aunque no de forma limitativa, atezolizumab (anteriormente MPDL3280A), durvalumab (anteriormente MEDI4736), avelumab, PDR001; 4 1BB o inhibidores del ligando de 4 1BB, tales como, aunque no de forma limitativa, urelumab y PF-05082566; agonistas del ligando de OX40 tales como, aunque no de forma limitativa, MEDI6469; agentes G1TR tales como, aunque no de forma limitativa, TRX518; inhibidores de CD27 tales como, aunque no de forma limitativa, varilumab; inhibidores de TNFRSF25 o TL1A; agonistas de CD40, tales como, aunque no de forma limitativa, CP-870893; inhibidores de HVEM o LIGHT o LTA o BTLA o CD160; inhibidores de LAG3 tales como, aunque no de forma limitativa, BMS-986016; inhibidores de TIM3; inhibidores de Siglecs; ICOS o agonistas del ligando de ICOS; inhibidores de B7 H3, tales como, aunque no de forma limitativa, MGA271; inhibidores de B7 H4; inhibidores de VISTA; inhibidores de HHLA2 o TMIGD2; inhibidores de butirofilinas, incluyendo inhibidores de BTNL2; inhibidores de CD244 o CD48; inhibidores de miembros de la familia TIGIT y PVR; inhibidores de KIR tales como, aunque no de forma limitativa, lirilumab; inhibidores de ILT y LIR; inhibidores de NKG2D y NKG2A tales como, aunque no de forma limitativa, IPH2201; inhibidores de MICA y MICB; inhibidores de CD244; inhibidores de CSF1R tales como, aunque no de forma limitativa, emactuzumab, cabiralizumab, pexidartinib, ARRY382, BLZ945; inhibidores de IDO tales como, aunque no de forma limitativa, INCB024360; talidomida, lenalidomida, inhibidores de TGF β tales como, aunque no de forma limitativa galunisertib; adenosina o inhibidores de CD39 o CD73; inhibidores de CXCR4 o CXCL12 tales como, aunque no de forma limitativa, ulocuplumab y (3S,6S,9S,12R,17R,20S,23S,26S,29S,34aS)-N-((S)-1-amino-5-guanidino-1-oxopentan-2-il)-26,29-bis(4-aminobutil)-17-((S)-2-((S)-2-((S)-2-(4-fluorobenzamido)-5-guanidinopentanamido)-5-guanidinopentanamido)-3-(naftalen-2-il)propanamido)-6-(3-guanidinopropil)-3,20-bis(4-hidroxibencil)-1,4,7,10,18,21,24,27,30-nonaoxo-9,23-bis(3-ureidopropil)triacontahidro-1H,16H-pirrolol[2,1-p][1,2]ditiol[5,8,11,14,17,20,23,26, 29]nonaazaciclodotriacontina-12-carboxamida BKT140; inhibidores de fosfatidilserina tales como, aunque no de forma limitativa, bavixumab; inhibidores de SIRPA o CD47 tales como, aunque no de forma limitativa, CC-90002; inhibidores de VEGF tales como, aunque no de forma limitativa bevacizumab; e inhibidores de neuropilina tales como, aunque no de forma limitativa MNRP1685A.

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

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

- 65 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de cinasa seleccionado del grupo que consiste en erlotinib, gefitinib, lapatinib, everolimus, temsirolimus, LY2835219, LEE011, PD 0332991, crizotinib, cabozantinib,

sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, idelalisib y quizartinib.

- 5 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-PD1. Ejemplos de agentes terapéuticos anti-PD1 que pueden administrarse en combinación con el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento incluyen, pero sin limitación, nivolumab, pidlizumab, cemiplimab, tislelizumab, AMP-224, AMP-514 y pembrolizumab.
- 10 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes inmunomoduladores que incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes terapéuticos anti-PD-L1 que incluyen atezolizumab, durvalumab, BMS-936559 y avelumab, agentes terapéuticos anti-TIM3 que incluyen TSR-022 y MBG453, agentes terapéuticos anti-LAG3 que incluyen relatlimab, LAG525 y TSR-033, agentes terapéuticos agonistas de CD40, incluido SGN-40, CP-870,893 y RO7009789, agentes terapéuticos anti-CD47 que incluyen Hu5F9-G4,
- 15 agentes terapéuticos anti-CD20, agentes terapéuticos anti-CD38 y otros agentes terapéuticos inmunomoduladores, incluidas talidomida, lenalidomida, pomalidomida, prednisona y dexametasona. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es avelumab.
- 20 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes antitubulina (p. ej., paclitaxel, partículas de proteína unidas a paclitaxel para suspensión inyectable, eribulina, abraxano, docetaxel, ixabepilona, taxiterem, vincristina o vinorelbina), antagonistas de LHRH que incluyen, aunque no de forma limitativa, leuprolida, goserelina, triptorelina o histrelina, agentes antiandrógenos incluyendo, aunque no de forma limitativa, abiraterona, flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, enzalutamida y apalutamida, agentes antiestrógenos incluyendo, aunque no de forma limitativa, tamoxifeno,
- 25 fulvestrant, anastrozol, letrozol y exemestano, agentes alquilantes del ADN (incluyendo cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ciclofosfamida, ifosfamida y temozolomida), agentes intercalantes del ADN (incluyendo doxorubicina, doxorubicina liposómica pegilada, daunorubicina, idarrubicina y epirubicina), 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina, decitabina, 5-azacitadina, metotrexato de gemcitabina, bortezomib y carfilzomib.
- 30 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes terapéuticos dirigidos incluyendo inhibidores de cinasa erlotinib, gefitinib, lapatanib, everolimus, temsirolimus, abemaciclib, LEE011, palbociclib, crizotinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, axitinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, binimetinib, idelalisib, quizartinib, avapritinib, BLU-667, BLU-263, Loxo 292, larotrectinib y quizartinib, agentes antiestrógenos incluyendo, aunque no de forma limitativa, tamoxifeno,
- 35 fulvestrant, anastrozol, letrozol y exemestano, agentes antiandrógenos incluyendo, aunque no de forma limitativa, acetato de abiraterona, enzalutamida, nilutamida, bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona, agentes esteroides incluyendo, aunque no de forma limitativa, prednisona y dexametasona, inhibidores de PARP incluyendo, aunque no de forma limitativa, neraparib, olaparib y rucaparib, inhibidores de la topoisomerasa I incluyendo, aunque no de forma limitativa, irinotecán, camptotecina y topotecán, inhibidores de la topoisomerasa II incluyendo, aunque no de forma
- 40 limitativa, antraciclinas, fosfato de etopósido y mitoxantrona, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) incluyendo, aunque no de forma limitativa, vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico y belinostat, inhibidores de la metilación del ADN incluyendo, aunque no de forma limitativa, DZNep y 5-aza-2'-desoxicitidina, inhibidores del proteosoma incluyendo, aunque no de forma limitativa, bortezomib y carfilzomib, talidomida, lenalidomida, pomalidomida, agentes biológicos incluyendo, aunque no de forma limitativa, trastuzumab, ado-trastuzumab,
- 45 pertuzumab, cetuximab, panitumumab, ipilimumab, tremelimumab, vacunas incluyendo, aunque no de forma limitativa, sipuleucel-T y radioterapia.
- En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la inmunokinasa TIE2, incluyendo rebastinib o ARRY-614.
- 50 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de la inmunocinasa TIE2, incluyendo rebastinib o ARRY-614, y un agente terapéutico anti-PD1.
- 55 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes antiangiogénicos, incluyendo AMG386, bevacizumab y aflibercept, y conjugados anticuerpo-fármaco (ADC), incluyendo brentuximab vedotina, trastuzumab emtansina y ADC que contienen una carga útil tal como un derivado de camptotecina, un dímero de pirrolobenzodiazepina (PBD), un dímero de indolinobenzodiazepina (IGN), DM1, DM4, MMAE o MMAF.
- 60 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), incluyendo goserelina y leuprolida.
- 65 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, pemetrexed, erlotinib, dasatinib, nilotinib, decatanib, panitumumab,

amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumtunab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecán, tesmilifeno, oblimersén, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-l-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecán, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, lucantona, LY 317615, neuradiab, vitespán, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentán, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorubicina, irinotecán, doxorubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrol-2,3-d)pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258; 3-[5-(metilsulfonilpiperadinmetil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, la sal acetato de [D-Ser(Bu t) 6, Azgly 10] (acetato de piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH2 [C59H84N18O14-(C2H4O2)x donde x=1 a 2,4], acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutanida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-15 572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido hidroxámico suberoilanalida, ácido valproico, tricotestina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, amsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna del bacilo de Calmette-Guerin (BCG), bleomicina, buserelina, busulfán, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dietilestilbestrol, epirubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximasterona, flutamida, gemcitabina, gleevac, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptapurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procabazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptapurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-25 3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina difitox, gefitinib, bortezimib, irinotecán, topotecán, doxorubicina, docetaxel, vinorelbina, bevacizumab (anticuerpo monoclonal) y erbitux, paclitaxel sin cremóforo, epotilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-30 hidroxitamoxifeno, piperidoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779.450, PEG-filgrastim, darbepoetina, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, 35 histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dextrazoxano, alemtuzumab, ácido retinoico todo trans, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza de nitrógeno, metilprednisolona, ibritumomab tiuxetán, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorubicina liposómica, Edwina-asparaginasa, estroncio 89, 40 casopitant, netupitant, antagonistas del receptor de NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetron, tropisetron, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa y darbepoetina alfa, ipilimumab, vemurafenib y mezclas de los mismos.

45 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de HSP90 (p. ej., AT13387). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es ciclofosfamida. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de AKT (p. ej., perifosina). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de BCR-ABL (p. ej., nilotinib). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de mTOR (p. ej., RAD001). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de FGFR (p. ej., 50 daftinib, KO947 o BGJ398). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente terapéutico anti-PDL1. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de Bcl2 (p. ej., venetoclax). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de la autofagia (p. ej., hidroxicloquina). En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de MET.

55 Ejemplos

La presente divulgación no debe estar limitada en alcance por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos que pretenden ser ilustraciones de algunos aspectos de la divulgación.

60 En los ejemplos proporcionados a continuación, se usan las siguientes abreviaturas: "HPMCAS-HG" se refiere a acetato succinato de hidroximetilpropilcelulosa (grado de solubilidad a pH alto; granular); "SDD" se refiere a una dispersión secada por pulverización; y "PVP-XL" se refiere a polivinilpirrolidona reticulada. En los ejemplos proporcionados a continuación, "Compuesto 1" se refiere al compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento. "Impureza A" y "Compuesto 2" se refieren cada uno al compuesto de Fórmula (II) como se describe en el 65 presente documento. "Compuesto 3" se refiere al compuesto de Fórmula (III) como se describe en el presente documento.

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

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

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

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

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

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

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

Preparación de la solución. Se añade el Compuesto cristalino 1 a una solución de agua purificada y THF y se mezcla para asegurar la disolución del compuesto. Se añade HPMCAS-HG a la solución y se mezcla a temperatura ambiente hasta que el polímero se disuelve.

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

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

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

Ejemplo 3. Pureza por HPLC para una dispersión sólida que comprende un compuesto amorfo de Fórmula (I).

La Tabla 1 muestra las puridades medidas por HPLC para dispersiones sólidas que comprenden cada una forma amorfa del compuesto de Fórmula (I). Cada lote (Lote 1, Lote 2, Lote 3 y Lote 4) se preparó de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 1. Dispersiones sólidas que comprenden una forma amorfa del compuesto de Fórmula (I).

Número de lote		Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Aspecto		Polvo de color blanco	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco	Polvo de color blanco
	Identificación (HPLC)	Rep 1: 100,0 % Rep 2: 99,9 %	Rep 1: 100,0 % Rep 2: 100,0 %	Rep 1: 100,0 % Rep 2: 100,0 %	Rep 1: 100,0 % Rep 2: 100,0 %
Ensayo (% p/p)		24,8	24,9	24,9	24,9
Forma sólida	PXRD	Ausencia de cristalinidad no más del 4 % (LOD = 4 %)	Ausencia de cristalinidad no más del 4 % (LOD = 4 %)	Ausencia de cristalinidad no más del 4 % (LOD = 4 %)	Ausencia de cristalinidad no más del 4 % (LOD = 4 %)
	T _g (°C)	125	125	No ensayado	125

(continuación)

Número de lote	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4
Compuesto 2 (% p/p con respecto al peso del Compuesto 1)	0,14	0,13	0,13	0,13
Compuesto 3 (% p/p con respecto al peso del Compuesto 1)	0,3	0,2	0,2	0,2
Contenido de agua (% p/p)	0,26	0,52	0,59	0,40
Acetona (ppm)	1837	1642	1552	711
Tamaño de partícula (µm)	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 15 D ₉₀ : 32	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 14 D ₉₀ : 29	D ₁₀ : 6 D ₅₀ : 15 D ₉₀ : 30	D ₁₀ : 5 D ₅₀ : 14 D ₉₀ : 29
Densidad compactada (g/ml)	0,44	0,43	0,43	0,42
Leyenda: LOD: Niveles de detección				

Ejemplo 4. Estudios de estabilidad de formas amorfas del compuesto de Fórmula (I) en dispersiones sólidas.

- 5 Se describen estudios de formas amorfas del compuesto de Fórmula (I) en dispersiones sólidas. Las tablas 2(a)-(c) describen estos estudios para muestras (Lote 5, Lote 6 y Lote 7) preparados de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1 en los momentos indicados, incluyendo las condiciones (temperatura y humedad relativa) aplicadas, temperatura de transición vítrea (T_g), evaluación de la cristalinidad por XPRD y determinación de la cantidad de Impureza A en las muestras. Los estudios muestran que una dispersión sólida que comprende un compuesto amorfo de Fórmula (I) es sorprendentemente muy estable, no muestra conversión polimórfica a formas cristalinas en condiciones rigurosas de alta humedad relativa y alta temperatura.
- 10

Tabla 2 (a): Estudios del Lote 5 preparados de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1.

Lote de SDI	Condición	Punto temporal	Forma sólida por PXRD	T_g (°C)	Impureza A (%)
Lote 5 preparado de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1	NA	Inicial	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	122	0,13
	5 °C	1 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,15
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	123	0,17
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	123	0,34
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,37
	5 °C	3 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,14
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,21
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,64
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,76
	5 °C	6 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,14
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,25
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	1,10
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	1,26

(continuación)

Lote de SDI	Condición	Punto temporal	Forma sólida por PXRD	T _g (°C)	Impureza A (%)
	5 °C	12 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,13
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	123	0,31

Tabla 2 (b): Estudios del Lote 6 preparados de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1.

Lote de SDI	Condición	Punto temporal	Forma sólida por PXRD	T _g (°C)	Impureza A (%)
Lote 6 preparado de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1	NA	Inicial	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,15
	5 °C	1 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,17
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,18
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,35
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,39
	5 °C	3 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,16
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,22
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	126	0,65
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,76
	5 °C	6 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,16
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,27
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	1,06
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	1,15
	5 °C	12 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,14
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,32

5

Tabla 2(c): Estudios del Lote 7 preparados de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1.

Lote de SDI	Condición	Punto temporal	Forma sólida por PXRD	T _g (°C)	Impureza A (%)
Lote 7 preparado de acuerdo con las etapas descritas en el Ejemplo 1	NA	Inicial	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,14
	5 °C	1 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,16
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,17
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,34

(continuación)

Lote de SDI	Condición	Punto temporal	Forma sólida por PXR	T _g (°C)	Impureza A (%)
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,37
	5 °C	3 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,15
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,20
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,63
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	125	0,75
	5 °C	6 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,14
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,25
	40 °C/75 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	1,05
	40 °C/75 % HR Abierto		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	1,24
	5 °C	12 meses	Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,13
	25 °C/60 % HR Cerrado		Ausencia de cristalinidad (LOD = 4 %)	124	0,31

En un aspecto, un compuesto amorfo de Fórmula (I) se caracteriza por difracción de rayos X sustancialmente como se representa en la Figura 1. En el presente documento se describe un compuesto amorfo de Fórmula (I). La forma amorfa puede caracterizarse por un patrón PXR de "halo" amorfo; un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se representa en la Figura 1, y combinaciones de estos datos. El compuesto amorfo de Fórmula (I) se puede preparar mediante el proceso de disolución del compuesto de Fórmula (I), secado por pulverización de la solución del compuesto; y secado del compuesto secado por pulverización.

10 Ejemplo 5. Estudios de solubilidad de una dispersión sólida que comprende una forma amorfa del compuesto de Fórmula (I).

Se evaluó la solubilidad de una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo (25 %)/HPMCAS-HG preparado en el Ejemplo 1, a valores de pH seleccionados. En particular, la Tabla 3 muestra las solubilidades cinéticas del Compuesto 1 cristalino y una dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo (25 %)/HPMCAS-HG a valores de pH seleccionados. La Tabla 3 demuestra una solubilidad significativamente mejorada de la dispersión sólida en comparación con una forma cristalina del compuesto 1

Tabla 3. Solubilidades cinéticas del Compuesto 1 cristalino y la dispersión sólida que comprende la forma amorfa a un pH seleccionado.

pH	Solubilidad cinética (µg/ml)	
	Compuesto 1 Cristalino	Compuesto 1 Amorfo 25 % /HPMCAS-HG
2	6	178
6,5	1	120

Solubilidad acuosa cinética del Compuesto 1 a 25 °C en forma sólida de SDI cristalina o amorfa en función del pH

Ejemplo 6. Estudios farmacocinéticos de una dispersión secada por pulverización del Compuesto 1.

Se realizaron en ratas estudios que compararon la farmacocinética del Compuesto 1 cristalino y la dispersión sólida del Compuesto 1 amorfo (25 %) tal como se preparó en el Ejemplo 1. La dosis en ambos estudios fue de 10 mg/kg (base del Compuesto 1). A las ratas se les administró el Compuesto cristalino 1 como una suspensión oral en un vehículo de 20 % Captisol/0,4 % HPMC a pH 2. A las ratas se les administró el Compuesto 1 amorfo como una suspensión oral utilizando un vehículo Methocel al 0,5 %. Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 4, lo que demuestra un perfil farmacocinético mejorado inesperado para la dispersión sólida.

Tabla 4. Datos farmacocinéticos.

Parámetro (unidades)	Compuesto cristalino 1 base libre	Compuesto amorfo 1 (25 % en SDD)
$T_{\text{máx}}$ (h)	1,67	4,00
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	20,2	437
$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/ml)	111	2570
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·h/ml)	131	2584
$t_{1/2}$ (h)	8,76	3,43

Parámetros farmacocinéticos para el Compuesto 1 después de la administración oral de la base libre cristalina del Compuesto 1 a ratas; Parámetros farmacocinéticos para la administración oral del último Compuesto de una dispersión amorfa secada por pulverización (SDD) al 25 % a ratas.

Ejemplo 7. Preparación de comprimidos.

Inicialmente se mezcla una dispersión secada por pulverización del Compuesto 1 y HPMCAS-HG como en el Ejemplo 1 con todos los componentes intragranulares, excepto el lubricante estearato de magnesio, en un mezclador de difusión adecuado (homogeneizadora de contenedor o equivalente). La premezcla inicial se elimina a través de un molino de cribado (como un Comil o equivalente) y se vuelve a mezclar (mezcla previa al lubricante) antes de agregar estearato de magnesio y mezclar (mezcla posterior al lubricante). La mezcla final se comprime en comprimidos usando una prensa de comprimidos giratoria asistida eléctricamente adecuada. Las composiciones de comprimidos ilustrativas que comprenden 25 mg del Compuesto 1 o 50 mg del Compuesto 1 se proporcionan a continuación en las Tablas 5 y 6, respectivamente. En la Tabla 5, cada uno de los intermedios secados por pulverización de los Comprimidos 1, 2 y 3 se preparó mediante el proceso del Ejemplo 2. En la Tabla 6, el intermedio secado por pulverización del Comprimido 4 se preparó mediante el proceso del Ejemplo 2, y el intermedio secado por pulverización del Comprimido 5 se preparó mediante el proceso del Ejemplo 1.

Tabla 5. Comprimidos ilustrativos que contienen 25 mg del Compuesto 1.

Componente	Función	Lote de formulación		
		Comprimido 1	Comprimido 2	Comprimido 3
Excipientes intragranulares		% Mezcla		
25 % Compuesto 1: HMPCAS-HG	Principio activo	16,67 %	16,67 %	16,67 %
Celulosa microcristalina (AVICEL PH101)	Agente de volumen	37,67 %	38,17 %	32,67 %
Lactosa monohidrato (Lactosa 310)	Carga	37,67 %	38,17 %	32,67 %
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®)	Disgregante	6,00 %	NA	6,00 %
Crospovidona (PVP-XL: polivinilpirrolidona)	Disgregante	NA	5,00 %	NA
70/30 TPGS/Cabosil	Solubilizante	NA	NA	10,00 %
Dióxido de silicio (CabOSil® M5P)	Deslizante	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Estearato de magnesio	Lubricante	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Excipientes extragranulares				
Dióxido de silicio (CabOSil® M5P)	Deslizante	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Estearato de magnesio	Lubricante	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Caracterización de los comprimidos				
Peso total del comprimido		600 mg	600 mg	600 mg
Fracción sólida		-87,6 %	-87,2 %	-94,7 %
Resistencia a la tracción (MPa)		1,95	2,00	1,98

(continuación)

Componente	Función	Lote de formulación		
		Comprimido 1	Comprimido 2	Comprimido 3
Tiempo de disgregación (min: s)		0:20	0:10	2:24

Tabla 6. Comprimidos ilustrativos que contienen 50 mg del Compuesto 1.

Componente	Función	Grado	Composición			
			Comprimido 4 % en peso	Comprimido 5 % en peso	Comprimido 4 (mg)	Comprimido 5 (mg)
Intermedio secado por pulverización						
Compuesto 1	Principio activo	Interno	8,42 %	8,33 %	50,0	50,0
HPMCAS-HG	Dispersante	NF	25,25 %	25,0 %	150,0	150,0
Excipientes intragranulares (IG)						
Celulosa microcristalina (AVICEL PH101)	Agente de volumen	NF	30,13	29,84 %	179,0	179,0
Lactosa monohidrato (Lactosa 310)	Carga	NF	30,13	29,83 %	179,0	179,0
Crospovidona (PVP-XL: polivinilpirrolidona)	Disgregante	NF	5,05 %	5,0 %	30,0	30,0
Dióxido de silicio (CabOSil® M5P)	Deslizante	NF	0,5 %	0,5 %	3,0	N/A
Dióxido de silicio (Syloid 244FP)	Deslizante	NF	0,5 %	0,5 %	N/A	3,0
Estearato de magnesio	Lubricante	NF	0,5 %	0,5 %	3,0	3,0
Excipientes extragranulares						
CabOSil® M5P (dióxido de silicio coloidal)	Deslizante	NF	0 %	0,5 %	3,0	N/A
Dióxido de silicio	Deslizante	NF	0,51 %	0,5 %	N/A	3,0
Estearato de magnesio	Lubricante	NF	0 %	0,5 %	3,0	3,0
Total			100 %	100 %	600	600,0
NF = Formulario Nacional; USP = Farmacopea de Estados Unidos; N/A= No utilizado con la formulación especificada.						

5 Ejemplo 8. Pruebas de disolución de comprimidos

Los comprimidos fabricados usando el proceso y la formulación descritos en el Ejemplo 7 se sometieron a pruebas de disolución usando los parámetros del instrumento del aparato de disolución descritos en la Tabla 7 y los parámetros del instrumento de HPLC para el análisis de muestras de disolución en la Tabla 8.

10

Tabla 8. Disolución.

Aparato	Aparato USP 2 (Paletas) con o sin aparato de muestreo automatizado.
Recipientes	Recipiente de disolución de 1 litro
Velocidad de agitación de la paleta	75 ± 3 rpm
Temperatura media	37,0 °C ± 0,5 °C
Tamaño de la muestra	Un comprimido por recipiente, 6 comprimidos en total.
Medio de disolución	Laurilsulfato de sodio al 0,25 % (p/v) en tampón de acetato de sodio 10 mM a pH 4,5.
Volumen medio	900 ml

Tabla 9. Análisis HPLC de muestras de disolución.

Sistema HPLC	RP-HPLC adecuado equipado con un detector UV y un sistema de datos
Columna	Zorbax Bonus RP, 3,5 µm, 4,6 mm x 50 mm (Agilent) o equivalente
Temperatura de la columna	30 °C
Temperatura del muestreador automático	Ambiente
Caudal	1,0 ml/min
Volumen de inyección	10 µl
Detección	UV a 252 nm
Tiempo de ejecución de adquisición	8 minutos (isocrático)
Fase móvil	65:35:0,1 (v/v/v) agua:acetonitrilo:ácido fórmico
Lavado de columna posterior al análisis	El lavado de la columna posterior al análisis se realizará de acuerdo con el procedimiento del sitio de prueba

Un estudio de los atributos de prueba de comprimidos del Compuesto 1 de 50 mg ilustrativos (DOE 1, DOE 2, DOE 3 y DOE 4), incluido el % de disolución liberado en función del tiempo utilizando el método de disolución descrito anteriormente. La Figura 2 resume el perfil de disolución de cada comprimido estudiado en la Tabla 10.

5

Tabla 10. Atributos del comprimido

Atributos del comprimido					
		DOE 1	DOE 2	DOE 3	DOE 4
Peso promedio del comprimido (mg) (% RSD)	Inicio	601 (0,6)	601 (0,6)	607 (0,8)	602 (0,9)
	Final	600 (0,6)	599 (0,7)	602 (0,8)	600 (0,9)
Friabilidad (%)	Inicio	0,05	0,01	0,03	0,01
	Final	0,06	0,00	0,02	0,00
Disgregación (min:seg)	Inicio	0:16	1:34	0:16	1:23
	Mitad	0:18	1:37	0:17	2:01
	Final	0:16	1:36	0:17	2:02
Ensayo		97,3	97,6	98,8	98,4
Compuesto 2 (% p/p con respecto al peso del Compuesto 1)		0,13	0,13	0,13	0,14
Uniformidad de dosificación	PROM.	2,9	3,6	2,8	1,9
	% RSD	0,8	0,9	0,7	0,6
% Disolución liberada (n=12)	5 min	50	34	41	31
	10 min	70	54	62	51
	15 min	81	67	74	65
	20 min	87	75	82	73
	30 min	93	86	91	84
	40 min	96	91	94	90
	60 min	97	96	97	96

De forma adicional, La Tabla 11 muestra la disolución y otros atributos de tres lotes ilustrativos de comprimidos de Compuesto 1 de 50 mg fabricadas con el proceso descrito en el Ejemplo 7 (Comprimido 5). Los intermedios secados por pulverización se fabricaron de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. El % de liberación de disolución se midió usando el método de prueba de disolución descrito anteriormente.

10

Tabla 11. Lotes ilustrativos.

N.º de lote del comprimido		1	2	3
Peso comprimido (mg)	Número de comprimidos	220	240	170
	Promedio general	602	601	595
	% RSD general	1,3	1,3	1,4
	Promedio de 10 comprimidos	590-612	584-614	584-610
Friabilidad (%)		0,0	0,0	0,0
Disgregación (min:seg)		00:35	00:27	00:36

(continuación)

N.º de lote del comprimido		1	2	3
Ensayo		100,5	99,9	98,0
	Compuesto 2 (% p/p)	0,2	0,2	0,2
	Compuesto 3 (% p/p con respecto al peso del Compuesto 1)	0,3	0,2	0,2
	Impurezas totales (% p/p con respecto al peso del Compuesto 1)	0,5	0,4	0,4
Contenido de agua %		3,5	3,4	3,4
Forma sólida por XRPD		Ausencia de cristalinidad (LOD = 6 %)	Ausencia de cristalinidad (LOD = 6 %)	Ausencia de cristalinidad (LOD = 6 %)
% Disolución liberada (n=6)	5 min	46	44	40
	10 min	69	67	62
	15 min	82	79	75
	20 min	88	87	83
	30 min	95	93	91
	40 min	97	96	95
	60 min	98	97	97

Ejemplo 9. Preparación del patrón de referencia del compuesto de Fórmula (III).

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

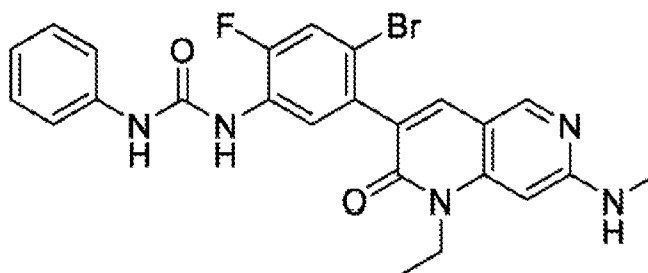
15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéuticamente aceptable para administración oral, comprendiendo la composición:

5 (i) una dispersión sólida, en donde la dispersión sólida comprende:

la forma amorfa de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

10

y
un polímero farmacéuticamente aceptable; y

(ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15

2. La composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde:

(i) la dispersión sólida no tiene más de aproximadamente 5 % p/p de cualquier forma cristalina del compuesto; y/o

20

(ii) la dispersión sólida no tiene sustancialmente ninguna cantidad detectable de cualquier forma cristalina del compuesto; y/o

(iii) la forma amorfa tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1; y/o

25

(iv) la composición no contiene más de aproximadamente 5 % (p/p) de cualquier forma cristalina del compuesto en el agregado cuando se expone a una humedad relativa del 60 % o 75 % a 25 °C durante 1 mes, 3 meses o 6 meses; y/o

(v) la composición comprende aproximadamente de 10 % a aproximadamente 30 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % o de aproximadamente 25 % en peso del compuesto basado en el peso total de la dispersión sólida.

30

3. La composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en: polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno),

polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno,

copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama y acetato de polivinilo, polimetacrilatos,

poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados, policaprolactama, ácido poliláctico, ácido

35 poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano, maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisilático, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de

hidroxipropilmetilcelulosa, succinato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa,

acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de

40 hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa,

acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato

de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de

dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato

propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-

45 metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, hidroxietil celulosa, metilcelulosa e

hidroxipropilcelulosa, poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo), poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo),

poli(metacrilato de metilo-acrilato de etilo), poli(cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo-metacrilato de metilo-

acrilato de etilo) y poli(metacrilato de butilo-co-(2-dimetilaminoetil)metacrilato-co-metacrilato de metilo), y mezclas de

50 los mismos, por ejemplo, en donde el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en:

polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, poli(vinilpirrolidona-co-acetato de vinilo), copolímeros en

bloque de polioxietileno-polioxipropileno, copolímeros de injerto compuestos de polietilenglicol, polivinilcaprolactama

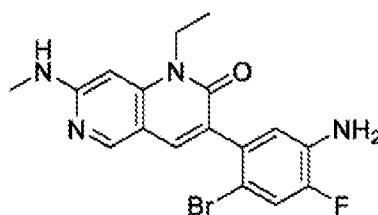
y acetato de polivinilo, polimetacrilatos, poli(alquiléteres de oxietileno), aceites de ricino polioxietilenados,

policaprolactama, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-glicólico), lípidos, celulosa, pululano, dextrano,

maltodextrina, ácido hialurónico, ácido polisilícico, sulfato de condroitina, heparina, fucoidan, polisulfato de pentosán, espirulano, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato propionato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, acetato ftalato de metilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilcelulosa, acetato tereftalato de celulosa, acetato isoftalato de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, propionato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato succinato de metilcelulosa, dextrano, acetato de dextrano, propionato de dextrano, succinato de dextrano, acetato propionato de dextrano, acetato succinato de dextrano, propionato succinato de dextrano, acetato propionato succinato de dextrano, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1, y mezclas de los mismos, tales como en donde el polímero farmacéuticamente aceptable es acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

4. La composición farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

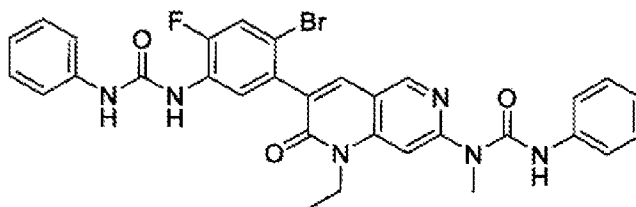
- (i) el compuesto y el polímero farmacéuticamente aceptable están presentes en una proporción de compuesto:polímero de aproximadamente 40:60 a aproximadamente 10:90, de aproximadamente 30:70 a aproximadamente 20:80, o aproximadamente 25:75; y/o
- (ii) la dispersión sólida es una dispersión sólida secada por pulverización; y/o
- (iii) la dispersión sólida tiene una solubilidad en agua a pH 6,5 de aproximadamente 120 µg/ml a 25 °C o una solubilidad en agua a pH 2 de aproximadamente 178 µg/ml a 25 °C; y/o
- (iv) la composición comprende menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 3 % o menos de aproximadamente 1 % en peso o de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso o de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 0,1 % en peso, de un compuesto representado por la Fórmula (II):



Fórmula (II)

basado en el peso del compuesto de Fórmula (I); y/o

- (v) la composición comprende menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 3 % o menos de aproximadamente 1 % en peso, o de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso o de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 0,1 % en peso de un compuesto representado por la Fórmula (III):



Fórmula (III)

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

5. La composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que es:

- (i) para administrar por vía oral a un paciente 50 mg del compuesto representado por la Fórmula (I), que comprende:

una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende:

una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa,

acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; un agente de volumen y/o carga; y un lubricante y/o un deslizante; y
una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante; o

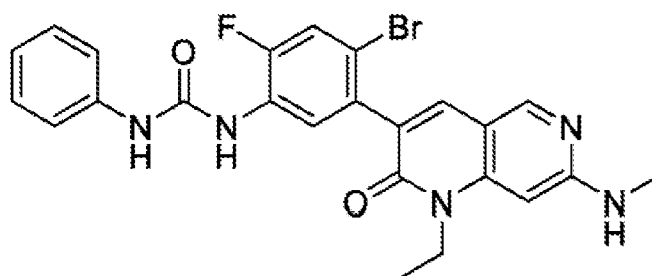
(ii) para administrar por vía oral a un paciente 50 mg del compuesto representado por la Fórmula (I), que comprende:

una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;
un agente espesante,
una carga y
un lubricante y/o un deslizante; o

(iii) un comprimido que tiene 50 mg del compuesto representado por la Fórmula (I), que comprende:
una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende:

una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;
aproximadamente 25-35 % en peso de un agente de volumen, por ejemplo, celulosa microcristalina, basado en la cantidad total de la composición farmacéutica;
aproximadamente 25-35 % en peso de una carga, por ejemplo, lactosa o un hidrato de la misma, basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y
una mezcla extragranular que comprende un deslizante y/o un lubricante.

6. La composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que es un comprimido que tiene 50 mg de un compuesto representado por la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde el comprimido comprende:

una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;
aproximadamente 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en el peso total del comprimido; y
aproximadamente 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica,
opcionalmente en donde el comprimido comprende además al menos uno de: estearato de magnesio, crospovidona y dióxido de silicio; y/o el comprimido se disgrega en menos de 1 minuto según la prueba USP <701> para comprimidos no recubiertos.

7. La composición farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que es para administrar por vía oral 50 mg del compuesto representado por la Fórmula (I), que comprende:

una mezcla intragranular, en donde la mezcla intragranular comprende:

una dispersión sólida que tiene 50 mg del compuesto en donde el compuesto está presente en forma amorfa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;
aproximadamente 25-35 % en peso de celulosa microcristalina basado en la cantidad total de la composición farmacéutica;
aproximadamente 25-35 % en peso de lactosa o un hidrato de la misma basado en la cantidad total de la composición farmacéutica;
aproximadamente 5 % en peso de crospovidona basado en la cantidad total de la composición farmacéutica;
aproximadamente 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica;
y

aproximadamente 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y

una mezcla extragranular que comprende aproximadamente 0,5 % en peso de dióxido de silicio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica; y (ii) aproximadamente 0,5 % en peso de estearato de magnesio basado en la cantidad total de la composición farmacéutica.

8. La composición farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición o comprimido libera al menos el 80 % del compuesto después de 10 minutos a 40 minutos, por ejemplo después de 20 minutos, cuando la composición se prueba en 900 ml de tampón de acetato de sodio a pH 4,5 usando un Aparato II de la USP (método de paleta) a 37 °C, con una velocidad de agitación de 75 rpm.

9. Una composición como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en un método para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de NF-1, tumores del estroma gastrointestinal con deficiencia de succinato deshidrogenasa (SDH), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, melanoma, leucemia mieloide aguda, tumores de las células germinales del seminoma o disgerminoma, mastocitosis, leucemia de mastocitos, adenocarcinoma de pulmón, cáncer escamocelular de pulmón, glioblastoma, glioma, glioma pediátrico, astrocitomas, sarcomas, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico, sarcomas intinales, síndrome hipereosinofílico, síndrome hipereosinofílico idiopático, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mieloide aguda asociada a eosinofilia, linfoma linfoblástico de linfocitos T y cáncer de pulmón no microcítico en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición.

10. Una composición según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de:

(i) el grupo formado por tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumores del estroma gastrointestinal asociados a KIT, tumores del estroma gastrointestinal asociados a PDGFRA, cáncer de pulmón, glioblastoma, un glioma, sarcoma maligno de la vaina de nervio periférico y síndrome hipereosinofílico;

(ii) el grupo que consiste en tumor de células germinales asociado a KIT (p. ej., células germinales testiculares), cáncer de piel asociado a KIT y carcinoma de células renales asociado a KIT;

(iii) el grupo que consiste en cáncer de pene, cáncer de pene asociado a PDGFRA, cáncer de próstata, cáncer de próstata asociado a PDGFRA, cáncer de piel no melanoma asociado a PDGFRA, glioma asociado a PDGFRA, sarcoma asociado a PDGFRA, glioblastoma asociado a PDGFRA y cáncer de páncreas asociado a PDGFRA; o

(iv) el grupo formado por cáncer vaginal, cáncer de próstata, cáncer de pene, cáncer de piel no melanoma, melanoma y sarcoma de mama, en donde la enfermedad comprende una mutación en PDGFRAB,

que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición.

11. La composición para el uso de la reivindicación 9, en donde la enfermedad es tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

12. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde la enfermedad es causada por la actividad cinasa de c-KIT y/o PDGFRA, y/o formas oncogénicas de los mismos.

13. Un proceso para la preparación de la dispersión sólida definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, comprendiendo el proceso:

(a) mezclar el compuesto de Fórmula (I), un disolvente, el polímero y agua para obtener una suspensión;

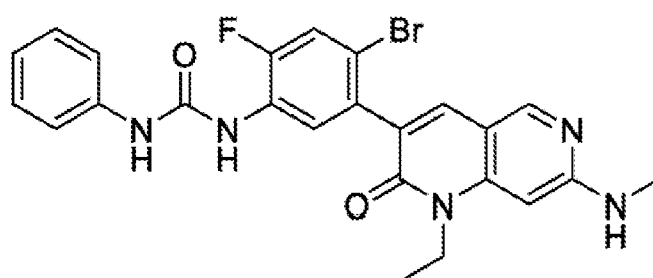
(b) opcionalmente agitar y/o mezclar la suspensión mientras se mantiene una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 °C;

(c) calentar la suspensión para disolver las partículas suspendidas antes de su introducción en un secador por pulverización, opcionalmente en donde calentar comprende hacer pasar la suspensión a través de un intercambiador de calor en línea; y

(d) secar por pulverización la suspensión para obtener una dispersión secada por pulverización;

(e) secar la dispersión secada por pulverización; obteniendo así la dispersión sólida.

14. Una dispersión sólida que comprende una forma amorfa de un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

producida mediante el proceso de la reivindicación 13.

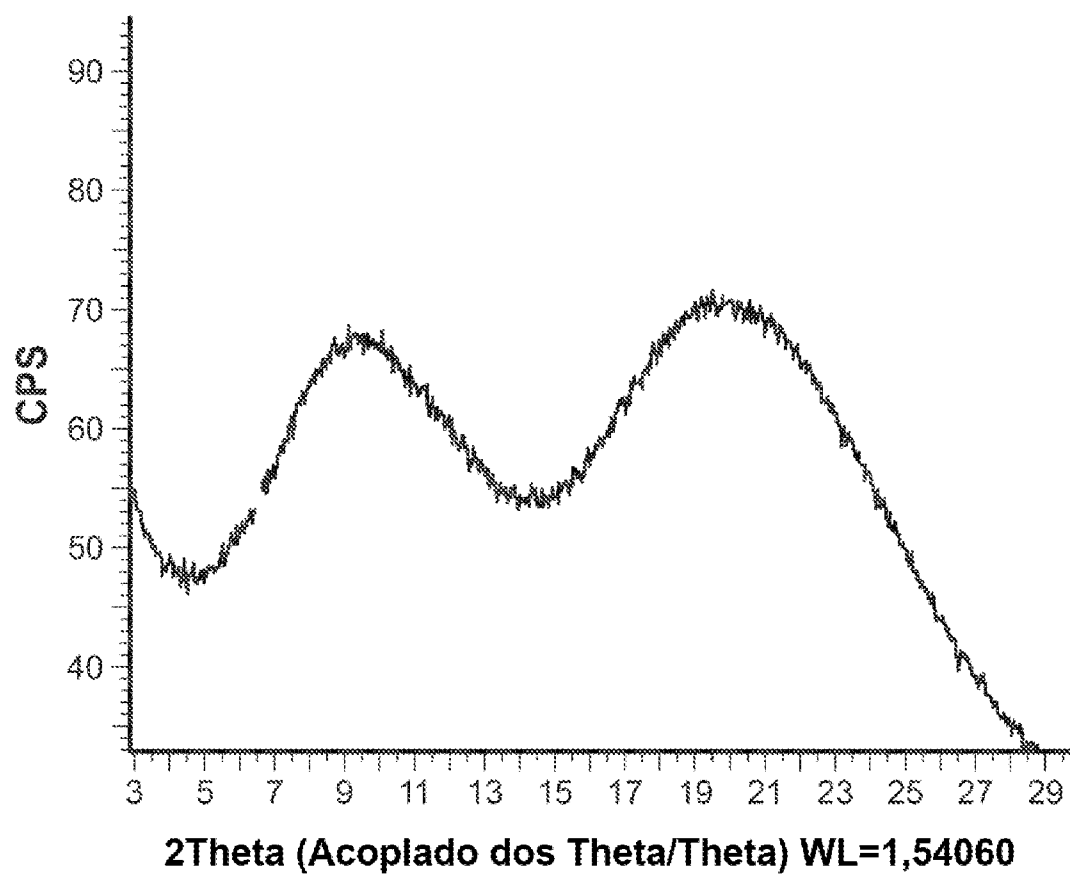


Figura. 1

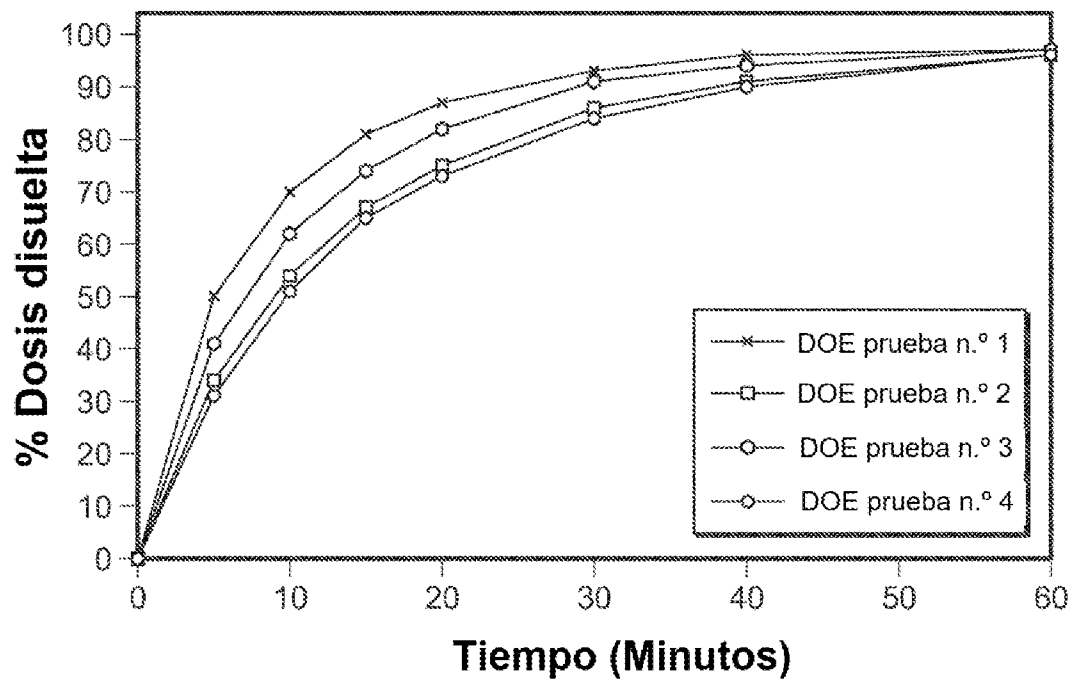


Figura. 2