

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 895 370**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2018** **PCT/IB2018/056281**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2019** **WO19038657**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2018** **E 18769793 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021** **EP 3672571**

54 Título: **Formulación farmacéutica acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6- dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea**

30 Prioridad:

25.08.2017 US 201762550007 P
07.06.2018 US 201862681720 P
25.07.2018 US 201862703022 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2022

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

HUSSEY, JAMES JOSEPH y
BRIGHT, ANDREW GILBERT

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 895 370 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

Formulación farmacéutica acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea

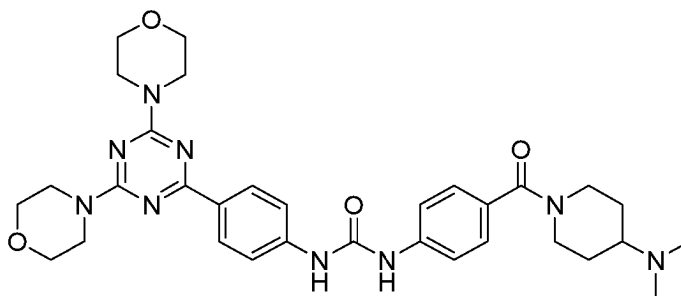
La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de alcanosulfonato farmacéuticamente aceptable de la misma. Más específicamente, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de alcanosulfonato farmacéuticamente aceptable de la misma, que es una solución transparente. Dicha formulación es particularmente adecuada para la administración intravenosa o parenteral a un paciente.

En el documento WO2009/143313 se divulgan 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea y las preparaciones de la misma. El compuesto es un inhibidor de la PI3 cinasa y de mTOR que es útil para el tratamiento del cáncer.

En el documento WO2010/096619 se divulgan una forma cristalina de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea y un proceso para la preparación de la misma.

El documento WO2016/097949 describe una formulación farmacéutica en solución acuosa adecuada para la administración intravenosa que comprende (i) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, o una sal de lactato de la misma, ácido láctico y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente en una concentración de la solución de menos de 6 mg/ml y está presente suficiente ácido láctico para proporcionar una solución transparente; o (ii) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal fosfato de la misma, ácido ortofosfórico y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente en una concentración de la solución de menos de 4 mg/ml y está presente suficiente ácido ortofosfórico para proporcionar una solución transparente. Se describe también la liofilización de dichas formulaciones. De los muchos ácidos ensayados (es decir, ácido cítrico, ácido succínico, ácido acético, glicina, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido clorhídrico, ácido láctico y ácido ortofosfórico), solo el ácido láctico y el ácido ortofosfórico se encuentra que son capaces de conseguir una solución transparente con una concentración de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea de 3 mg/ml o más.

La 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, conocida también como gedatolisib, tiene la estructura química:



1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil] urea

La 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil] urea puede prepararse en forma cristalina y es química y físicamente estable a 25 °C y una humedad relativa (HR) del 60 % durante hasta 3 años en esta forma. Sin embargo, esta base libre no es lo suficientemente hidrosoluble para permitir la preparación de una formulación en solución acuosa adecuada para la administración intravenosa o parenteral a los niveles de dosificación terapéuticos requeridos.

Existe una necesidad de desarrollar una formulación de una solución acuosa farmacéuticamente aceptable de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea que sea (a) químicamente estable en almacenamiento (por ejemplo, a 25 °C y una HR al 60 %), (b) que facilitará una administración intravenosa eficaz (o parenteral) del fármaco a un mamífero, incluyendo un ser humano, y (c), preferentemente, para conseguir una concentración de una solución de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea que sea al menos de 6 mg/ml.

Es deseable una concentración de una solución de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea que sea al menos de 6 mg/ml para permitir la administración de la dosis a

sujetos que utilizan una única presentación de vial del producto farmacéutico comercial. Un producto farmacéutico liofilizado (para reconstitución) que contiene menos de 6 mg/ml de una solución de producto farmacéutico requerirá múltiples viales para administrar la dosis terapéutica requerida. No es deseable una estrategia de múltiples viales para la administración de dosis dadas las expectativas reguladoras actuales para estos tipos de productos.

Preferentemente, la formulación es adecuada para la administración intravenosa o parenteral de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea en vista de las características farmacocinéticas y de biodisponibilidad particulares de este fármaco.

Es esencial que una formulación intravenosa de cualquier fármaco sea una solución que facilite la administración segura y eficaz a un paciente. Debe estar exenta de partículas y no formar un gel o una suspensión. Se prefiere una solución acuosa transparente.

Una "solución transparente" se define en el presente documento como una solución visualmente transparente, que puede soportar la opalescencia de la solución, que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible que se pueda observar en una inspección visual. En general, si se observa cualquier materia en forma de partículas, la formulación no es adecuada para la administración intravenosa y no debe utilizarse ya que puede producirse la oclusión de vasos sanguíneos. Por consiguiente, en vista de la naturaleza cualitativa del ensayo visual, la expresión "esencialmente exenta de cualquier partícula visible" se aplica por lo general cuando no se observa ninguna materia en forma de partículas visibles.

La materia en forma de partículas puede definirse como se indica a continuación:

- mota - partícula discreta cuya forma no puede determinarse sin aumento
- humo o remolino - partículas finas que parecen humo o un tornado y que por lo general se originan en el fondo del vial de muestra y se retuercen hacia arriba a medida que se hace girar el vial
- material floculante - partículas poco agregadas o copos blandos
- las partículas con una forma o característica definida pueden describirse como similares al vidrio, de aspecto metálico, etc.

La inspección visual puede realizarse de acuerdo con el método definido en el método 2.9.20 de la Farmacopea Europea, titulado "Contaminación por partículas: partículas visibles". Este método determina la contaminación por partículas de inyecciones e infusiones por partículas extrañas, móviles, sin disolver, diferentes de las burbujas de gas, que pueden estar presentes en las soluciones. El ensayo tiene por objeto proporcionar un procedimiento simple para la evaluación visual de la calidad de soluciones parenterales en lo que respecta a partículas visibles.

En el método 2.9.20 de la Farmacopea Europea, el aparato (véase la "Figura 2.9.20.-1" que se muestra en la Figura 3) consiste en una estación de visualización que comprende:

- un panel de color negro mate de tamaño adecuado mantenido en posición vertical
- un panel de color blanco no deslumbrante de tamaño adecuado mantenido en posición vertical junto con el panel de color negro
- un portalámparas ajustable equipado con una fuente de luz blanca adecuada sombreada y con un difusor de luz adecuado (es adecuado un iluminador de visualización que contiene dos tubos fluorescentes de 13 vatios, cada uno de 525 mm de longitud). La intensidad de la iluminación en el punto de visualización se mantiene entre 2000 lux y 3750 lux, aunque son preferibles valores más altos para recipientes de vidrio y plástico coloreados. El Método establece: *"Retirar cualquier etiqueta adhesiva del recipiente y lavar y secar el exterior. Agitar o invertir suavemente el recipiente, asegurándose de que no se introduzcan burbujas de aire y observar durante aproximadamente 5 segundos delante del panel de color blanco. Repetir el procedimiento delante del panel de color negro. Registrar la presencia de cualquier partícula"*.

Un método adecuado de acuerdo con el Método 2.9.20 de la Farmacopea Europea que se ha usado para la presente invención se describe en el Ejemplo 1(i).

Se pueden usar también otros métodos validados para la determinación de si están presentes cualesquiera partículas visibles. Dichos métodos incluyen la Microscopía de Polarización Óptica ("OPM"). Un método de OPM adecuado que se ha utilizado para la presente invención se describe en el Ejemplo 1(ii).

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de metanosulfonato o etanosulfonato de la misma, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, y, opcionalmente, una betaciclodextrina o gammaciclodextrina farmacéuticamente aceptable, que es una solución transparente (a continuación en el presente documento "la formulación de la invención").

Preferentemente, el ácido metanosulfónico (y las sales de metanosulfonato) se usan en las formulaciones de la invención.

En una realización de la invención se proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa (a) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de metanosulfonato de la misma, ácido metanosulfónico y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente en una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente; o (b) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de etanosulfonato de la misma, ácido etanosulfónico y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente en una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

En una realización de la invención se proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa (a) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de metanosulfonato de la misma, ácido metanosulfónico y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de entre 6 a 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente; o (b) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de etanosulfonato de la misma, ácido etanosulfónico y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente en una concentración de la solución de menos de entre 6 a 30 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Los valores de "concentración de la solución" referidos en el presente documento se refieren a la concentración de la base libre de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea en la formulación de la invención.

Se ha descubierto que el uso del ácido metanosulfónico y el ácido etanosulfónico permite una concentración de la solución de hasta 30 mg/ml de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea para conseguir una formulación farmacéutica en solución acuosa que sea adecuada para la administración intravenosa o parenteral a un paciente, es decir, una solución exenta de partículas esencialmente transparente. Dichas formulaciones pueden tener un tono opalescente pero siguen estando esencialmente exentas de partículas.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, el tono opalescente puede estar producido por la formación de cristales líquidos cromómicos. Se forman cristales líquidos cromómicos por la formación de secciones aromáticas apiladas p-pi de una columna formadora de moléculas de tipo apilaciones de dímeros, trímeros y oligómeros de bajo peso molecular de las moléculas. Se puede mostrar que las apilaciones que se forman mediante OPM no son microestructuras cristalinas asociadas a un cristal líquido cromómico. Las microestructuras no cristalinas presentan interacciones que no son permanentes y existe movimiento para mantener el sistema en un equilibrio de energía libre. La opalescencia de la solución proviene de la alteración del índice de refracción de la solución debida a la formación de estas apilaciones. Las micrografías de OPM de las soluciones mostrarán que no existe material cristalino presente y en vez de este existe una fase de cristal líquido cromómico. La presencia de una fase de cristal líquido da como resultado una solución con opacidad y/u opalescencia debida a una diferencia en el índice de refracción dentro de la solución formada. Para una descripción sobre la formación de cristales líquidos véase "Optical Properties of Condensed Matter and Applications", Jai Singh (Editor), ISBN: 978-0-470-02193-4, Wiley, octubre de 2006.

Una formulación de este tipo puede administrarse directamente al paciente (con el fin de evitar que se produzca degradación), por vía intravenosa o por vía parenteral, preferentemente con la adición de un modificador de la tonicidad. Como alternativa, para la administración a un paciente en una fecha posterior, dicha formulación, que contiene opcionalmente un agente formador de volumen y/o un modificador de la tonicidad, puede liofilizarse en primer lugar para preparar una composición sólida liofilizada que sea químicamente estable en el almacenamiento durante, preferentemente, al menos 2 años y cuya composición sólida liofilizada pueda constituirse o reconstituirse a continuación, para proporcionar una solución acuosa transparente, preferentemente con la adición de un modificador de la tonicidad, según sea necesario, inmediatamente antes de la administración a un paciente por vía intravenosa (o parenteral). Se puede añadir la solución reconstituida o constituida a una bolsa de infusión antes de la administración a un paciente.

Con respecto a las formulaciones que comprenden ácido metanosulfónico, se ha descubierto que por encima de concentraciones de solución de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea de 35 mg/ml o superiores, no se obtienen, o no se obtienen de forma consistente, las soluciones transparentes necesarias al pH requerido para la administración intravenosa a un paciente.

Con respecto a las formulaciones que comprenden ácido etanosulfónico, se ha descubierto que por encima de concentraciones de solución de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-

triazin-2-il)fenil]urea de 35 mg/ml o superiores, no se obtienen, o no se obtienen de forma consistente, las soluciones transparentes necesarias al pH requerido para la administración intravenosa a un paciente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

10 Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que
comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-
triazin-2-il]fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-
(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il]fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de
35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución
15 transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de entre 6 a 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 22 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

35 Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de entre 6 a 22 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml, y está presente ácido metanosulfónico suficiente para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml, y está presente ácido metanosulfónico suficiente para proporcionar una solución transparente.

55 Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 30 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 30 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 22 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 22 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25mg/ml, y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25mg/ml, y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución transparente.

Una realización adicional de la formulación de la invención puede comprender opcionalmente de forma adicional una betaciclodextrina o gammaciclodextrina farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de dichas beta-ciclodextrinas farmacéuticamente aceptables son 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y sulfobutileter- β -ciclodextrina (SBECD). Los ejemplos de dichas gamma-ciclodextrinas farmacéuticamente aceptables son gamma-ciclodextrina y 2-hidroxiopropil-gamma-ciclodextrina. Preferentemente, se usa la hidroxiopropil-beta-ciclodextrina en las formulaciones de la invención. Mediante el uso de una beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina farmacéuticamente aceptable se ha descubierto que se pueden conseguir soluciones transparentes sin opalescencia y/o que contienen concentraciones superiores de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 55 mg/ml o hasta 50 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 55 mg/ml o hasta 50 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de hasta 45 mg/ml, hasta 40 mg/ml, hasta 35 mg/ml, hasta 30 mg/ml, de 6 a 50 mg/ml, de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30

sulfobutileter- β -ciclodextrina para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 25 mg/ml o hasta 20 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 25 mg/ml o hasta 20 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 6 a 20 mg/ml, de 8 a 20 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 8 a 15 mg/ml o de 15 a 20 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución transparente.

Una realización de la formulación de la invención proporciona una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 6 a 20 mg/ml, de 8 a 20 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 8 a 15 mg/ml o de 15 a 20 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución transparente.

La concentración preferida de ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico para usar en la formulación de la invención es de 10 a 200 mM, 20 a 200 mM, 30 a 200 mM o de 50 a 200 mM, y preferentemente es aproximadamente de 50mM, aproximadamente 100 mM, o aproximadamente 150 mM. Preferentemente, la concentración de ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico es aproximadamente de 100 mM. Preferentemente, aproximadamente, se usa una concentración de 100 mM de ácido metanosulfónico.

La cantidad preferida de beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina farmacéuticamente aceptable para usar en una formulación de la invención es de 2 a 30 % p/v, de 3 a 20 % p/v, de 5 a 20 % p/v o de 15 a 30 % p/v, ay preferentemente es aproximadamente de 20 % p/v o de 25 % p/v. Preferentemente, la cantidad de beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina farmacéuticamente aceptable para usar en una formulación de la invención es aproximadamente el 20 % p/v.

Si la formulación de la invención ha de liofilizarse para proporcionar una composición sólida liofilizada, se puede añadir un agente de volumen a la formulación antes de que comience el proceso de liofilización. El agente de volumen puede no estar presente si la formulación de la invención contiene una beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina farmacéuticamente aceptable. La función primaria del agente de volumen es proporcionar el sólido liofilizado con una integridad estructural no plegable, que permita la rápida reconstitución en la constitución de la formulación acuosa antes de la administración, y debe también facilitar una eficaz liofilización. Normalmente se usan agentes de volumen cuando la masa total de solutos en la formulación es inferior a 2 g/100 ml. También pueden añadirse agentes de volumen para conseguir la isotonicidad con la sangre. El agente de volumen puede seleccionarse de un sacárido, alcohol azucarado, aminoácido o polímero, o ser una mezcla de dos o más de cualquiera de los mismos. Preferentemente, el agente de volumen es un azúcar o un alcohol azucarado, o una mezcla de los mismos. Preferentemente, el azúcar es sacarosa. Preferentemente, el alcohol azucarado es manitol.

Preferentemente, se usa de 5 a 10 % p/v de un agente de volumen, si está presente.

Se puede conseguir la reconstitución de la composición sólida liofilizada mediante la adición de la cantidad necesaria de agua que estaba presente antes de la liofilización con el fin de obtener una solución transparente. Después, puede añadirse un modificador de tonicidad antes de su uso.

Se puede conseguir la constitución de la composición sólida liofilizada usando una cantidad adecuada de agua y/o una solución acuosa de un modificador de la tonicidad adecuado con el fin de garantizar que se obtenga una solución transparente.

Debe estar presente un modificador de la tonicidad antes de la administración intravenosa o parenteral de la formulación a un paciente por inyección para evitar la crenación o la hemólisis de glóbulos rojos y para mitigar o

evitar el dolor y la incomodidad del paciente. Esto requiere que la formulación que se va a administrar al paciente tenga una presión osmótica eficaz que sea aproximadamente la misma que la de la sangre del paciente.

Los modificadores de la tonicidad adecuados son modificadores de la tonicidad no iónicos tales como glicerol, sorbitol, manitol, sacarosa, propilenglicol o dextrosa, o una mezcla de cualesquiera 2 o más de los mismos. Preferentemente, el modificador de la tonicidad no iónico es dextrosa, sacarosa o manitol, o es una mezcla de cualesquiera 2 o más de los mismos

Preferentemente, se usa de 1 a 5 % p/v de un modificador de la tonicidad.

Las formulaciones farmacéuticas acuosas de la invención que son adecuadas para la administración intravenosa tienen generalmente un pH de 3 a 9. Sin embargo, se toleran valores de pH inferiores en determinados escenarios. Preferentemente, el pH es de 3 a 8 o de 4 a 8.

La formulación de la invención se puede usar para el tratamiento curativo, paliativo o profiláctico del cáncer en un mamífero, incluyendo un ser humano. El cáncer que se va a tratar puede seleccionarse entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de cerebro.

La dosis semanal de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea que se va a administrar por vía intravenosa para el tratamiento del cáncer usando las formulaciones divulgadas en el presente documento está preferentemente en el intervalo de 100 a 400 mg/ml por semana.

Las siguientes Figuras ilustran la invención reivindicada:

Figura 1: Micrografías de OPM del Ejemplo 5B que contienen 22 mg/ml de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea en ESA 100 mM

Figura 2: Micrografías de OPM del Ejemplo 5A que contienen 22 mg/ml de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea en MSA 100 mM

Figura 3: re. Método 2.9.20 de la Farmacopea Europea: "Figura 2.9.20.-1. - Aparato de partículas visibles"

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de las formulaciones de la invención.

EJEMPLO 1

Preparación de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 22 mg/ml de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea y ácido metanosulfónico

Se disolvió ácido metanosulfónico (99 % p/p de pureza) (0,65 ml) en agua de irrigación (80 ml). Se añadió 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (220 mg) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

(i) Análisis visual

Se analizó una muestra de la formulación de acuerdo con el método visual definido en el Método 2.9.20 de la Farmacopea Europea (usando una cámara de luz Verivide (marca comercial) y un lector medidor de luz de 3250 lux contra un panel negro mate y un panel blanco) para determinar si estaban presentes los cristallitos de las partículas. Se ensayó la muestra mediante este método cuando se constituyó la solución en primer lugar y a continuación, 24 horas después.

(ii) Análisis de OPM

Se colocó una muestra de la formulación en un porta de vidrio limpio para microscopio y se cubrió con un cubre de vidrio. A continuación se analizó mediante OPM usando luz no polarizada y luz de polarización cruzada en un microscopio Nikon LV 100POL (marca registrada) con unas lentes de 10x aumentos y un ocular de 10x aumento para determinar si estaban presentes los cristallitos de las partículas. Se registró la imagen usando una Cámara a color industrial 5MP 1/2,5" DFK 23UP031 TIS USB 3.0 CMOS (marca comercial) y un software de captura de imágenes. Se repitió también el procedimiento usando una muestra de la formulación en un tubo capilar de vidrio. Se ensayó la muestra mediante este método cuando se constituyó la solución en primer lugar, y a continuación a las 4 y 24 horas después.

EJEMPLO 2

Preparación de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 22 mg/ml de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea y ácido etanosulfónico

Se diluyó ácido etanosulfónico (70 % w/v) (3144,7 µmol), con agua de irrigación (80 ml). Se añadió 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (220 mg) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

Se analizaron las muestras de la formulación de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Preparación de (a) una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 22 mg / ml de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y manitol; y (b) una composición liofilizada de los mismos.

(a) Se disolvió ácido metanosulfónico (99 % p/p de pureza) (0,65 ml) en agua de irrigación (80 ml). Se disolvió manitol (2,8 g) en esta solución tampón agitando para conseguir la disolución total. Se añadió 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (220mg) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml. Se analizaron las muestras de la formulación de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

(b) La formulación de (a) se cargó en viales de 10 ml a un volumen objetivo de 3 ml. Los viales se taparon parcialmente (no se sellaron) con un tapón Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised (marca comercial) de 20 mm. Los viales se cargaron en bandejas de acero inoxidable y se introdujeron en un liofilizador LSL1000 (marca registrada). La autotemperatura se ajustó a 5 °C. El ciclo de liofilización se realizó usando el método tabulado siguiente.

Condición	Velocidad/Retención	Temperatura (grados C)	Tiempo (min.)	Cambio de temperatura (grados C) por minuto	Presión
Carga	Retención	5	n/a	n/a	760 Torr (1 Atmósfera)
Estabilización	Retención	5	120	n/a	760 Torr (1 Atmósfera)
Congelación	Tasa	-40	480	0,1 grados C/min	760 Torr (1 Atmósfera)
	Retención	-40	180	n/a	760 Torr (1 Atmósfera)
Hibridación	Tasa	-12	280	0,1 grados C/min	760 Torr (1 Atmósfera)
	Retención	-12	180	n/a	760 Torr (1 Atmósfera)
Enfriamiento	Tasa	-40	280	0,1 grados C/min	760 Torr (1 Atmósfera)
Evacuación	Retención	-40	100	n/a	90 mTorr
Secado primario	Retención	-40	30	n/a	90 mTorr
	Tasa	-30	100	0,5 grados C/min	90 mTorr
	Retención	-30	5450	n/a	90 mTorr
Secado secundario	Tasa	20	500	0,5 grados C/min	90 mTorr
	Retención	20	500	n/a	90 mTorr
	Tasa	40	200	0,5 grados C/min	90 mTorr
	Retención	40	500	n/a	90 mTorr

El liofilizador se rellenó con nitrógeno filtrado estéril hasta un punto de ajuste de aproximadamente 500 Torr (circa de 666 mbar o 66.600 pascales) y los viales se cerraron totalmente usando los tapones. Después, el liofilizador se ventiló a presión atmosférica usando aire filtrado estéril y los viales se descargaron del liofilizador.

Cada vial contenía la formulación criocongelada (liofilizada) como un sólido blanquecino.

EJEMPLO 4

Preparación de (a) una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 22 mg/ml 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y

manitol; y (b) una composición liofilizada de los mismos.

(a) Se diluyó ácido etanosulfónico (70 % w/v) (3144,7 µmol), con agua de irrigación (80 ml). Se disolvió manitol (2,8 g) en la solución tampón y se agitó hasta conseguir la disolución total. Se añadió 1-(4-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (220 mg) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

Se analizaron las muestras de la formulación de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

(b) La formulación de (a) se cargó en viales de 10 ml a un volumen objetivo de 3 ml. Los viales se taparon parcialmente (no se sellaron) con un tapón Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised (marca comercial) de 20 mm. Los viales se cargaron en bandejas de acero inoxidable y se introdujeron en un liofilizador LSL1000 (marca registrada). La autotemperatura se ajustó a 5 °C. El ciclo de liofilización se realizó usando el método tabulado siguiente.

Condición	Velocidad/Retención	Temperatura (grados C)	Tiempo (min.)	Cambio de temperatura (grados C) por minuto	Presión
Carga	Retención	5	n/a	n/a	760 Torr (1 Atmósfera)
Estabilización	Retención	5	120	n/a	760 Torr (1 Atmósfera)
Congelación	Tasa	-40	480	0,1 grados C/min	760 Torr (1 Atmósfera)
	Retención	-40	180	n/a	760 Torr (1 Atmósfera)
Hibridación	Tasa	-12	280	0,1 grados C/min	760 Torr (1 Atmósfera)
	Retención	-12	180	n/a	760 Torr (1 Atmósfera)
Enfriamiento	Tasa	-40	280	0,1 grados C/min	760 Torr (1 Atmósfera)
Evacuación	Retención	-40	100	n/a	90 mTorr
Secado primario	Retención	-40	30	n/a	90 mTorr
	Tasa	-30	100	0,5 grados C/min	90 mTorr
	Retención	-30	5450	n/a	90 mTorr
Secado secundario	Tasa	20	500	0,5 grados C/min	90 mTorr
	Retención	20	500	n/a	90 mTorr
	Tasa	40	200	0,5 grados C/min	90 mTorr
	Retención	40	500	n/a	90 mTorr

El liofilizador se rellenó con nitrógeno filtrado estéril hasta un punto de ajuste de aproximadamente 500 Torr (circa de 666 mbar o 66.600 pascales) y los viales se cerraron totalmente usando los tapones. Después, el liofilizador se ventiló a presión atmosférica usando aire filtrado estéril y los viales se descargaron del liofilizador.

Cada vial contenía la formulación criocongelada (liofilizada) como un sólido blanquecino.

EJEMPLO 5A

Reconstitución de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 22 mg / ml de 1-(4-[(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y manitol a partir de una composición sólida liofilizada

Los viales de composición sólida liofilizada preparados en el Ejemplo 3(b) se reconstituyeron como se indica a continuación.

Se inyectó agua de irrigación (3 ml) usando una jeringuilla en el vial que contenía la composición liofilizada preparada en el Ejemplo 3(b). Se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una solución exenta de partículas.

Se analizó la formulación reconstituida de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra micrografías de OPM tomadas inmediatamente después de la reconstitución a 100x aumentos. No hubo evidencias de ningún material en forma de partículas o cristalino dentro de la muestra.

EJEMPLO 5B

Reconstitución de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 22 mg / ml de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y manitol a partir de una composición sólida liofilizada

Un vial de composición sólida liofilizada preparado en el Ejemplo 4(b) se reconstituyó como se indica a continuación.

- 10 Se inyectó agua de irrigación (3 ml) usando una jeringuilla en el vial que contenía la composición liofilizada preparada en el Ejemplo 4(b). Se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una solución exenta de partículas.

Se analizó la formulación reconstituida de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

- 15 La Figura 1 muestra micrografías de OPM tomadas inmediatamente después de la reconstitución a 100x aumentos. No hubo evidencias de ningún material en forma de partículas o cristalino dentro de la muestra. La opalescencia de la solución que se observó es probablemente debida a la presencia de un cristal cromómico en fase líquida.

EJEMPLOS 6-18

- 20 Se prepararon los Ejemplos 6-18 de acuerdo con el método del Ejemplo 1, 2, 3(a) o 4(a) usando la especificación de ingredientes tabulada a continuación.

Ácido	Ejemplo	API (mg/ml)	API (mg)	Ácido (mM)	Ácido (ml)	manitol (mg)	Volumen diana (ml)
MSA	1	22	2200	100	0,65	0	100
	3(a)	22	2200	100	0,65	2800	100
	6	8	800	100	0,65	4200	100
	7	10	1000	100	0,65	4000	100
	8	13	1300	100	0,65	3700	100
	9	15	1500	100	0,65	3500	100
	10	15	1500	100	0,65	0	100
	11	30	3000	100	0,65	2000	100
	12	30	3000	100	0,65	0	100
	13	40	4000	100	0,65	1000	50
	14	40	4000	100	0,65	0	50
	15	20	2000	50	0,325	3000	50
ESA	2	22	2200	100	0,93	0	100
	4(a)	22	2200	100	0,93	2800	100
	16	30	3000	100	0,93	2000	100
	17	20	2000	50	0,46	3000	50
	18	10	1000	100	0,93	4000	100
MSA = ácido metanosulfónico							
ESA = ácido etanosulfónico							
API = 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil] urea							

EJEMPLO 19

Preparación de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 35 mg / ml de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, 20 % p/v de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y ácido metanosulfónico

- 30 Se disolvió ácido metanosulfónico (99 % p/p de pureza) (0,65 ml, 100 mM) en agua de irrigación (80 ml). Se añadió 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (93 % p/p de potencia ajustada) (21,57g, 14,72mM) y se agitó la solución hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (350mg, 0,56 mM) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una
- 35 solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

Se analizaron las muestras de la formulación de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

EJEMPLO 20

Preparación de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 35 mg / ml de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y 20 % p/v de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina

Se diluyó ácido etanosulfónico (70 % w/v) (3144,7 microl, 100 mM) con agua de irrigación (80 ml). Se añadió 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (93 % p/p de potencia ajustada) (21,57g, 14,72mM) y se agitó la solución hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (350mg, 0,56 mM) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

Se analizaron las muestras de la formulación de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

EJEMPLO 21

Preparación de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 20 mg / ml de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y 20 % p/v de gamma-ciclodextrina

Se diluyó ácido etanosulfónico (70 % w/v) (3144,7 microl, 100 mM) con agua de irrigación (80 ml). Se añadió gamma-ciclodextrina (100 % de potencia asumida) (20g, 15,4 mM) y se agitó la solución hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (200 mg, 0,32 mM) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

Se analizaron las muestras de la formulación de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

EJEMPLO 22

Preparación de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 30 mg / ml de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y 20 % p/v de sulfobutileter-β-ciclodextrina (SBECD)

Se disolvió ácido metanosulfónico (99 % p/p de pureza) (0,65 ml, 100 mM) en agua de irrigación (80 ml). Se añadió sulfobutileter-β-ciclodextrina (SBECD) (93 % p/p de potencia ajustada) (21,57g, 9,62mM) y se agitó la solución hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (300 mg, 0,48 mM) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

Se analizaron las muestras de la formulación de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

EJEMPLO 23

Preparación de una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 30 mg/ml de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y 20 % p/v de gamma-ciclodextrina

Se diluyó ácido metanosulfónico (99 % p/p de pureza) (0,65 ml, 100 mM) en agua de irrigación (80 ml). Se añadió gamma-ciclodextrina (100 % de potencia asumida) (20g, 15,42 mM) y se agitó la solución hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (300 mg, 0,48 mM) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

Se analizaron las muestras de la formulación de acuerdo con los métodos del Ejemplo 1.

EJEMPLOS ADICIONALES de la preparación de formulaciones de soluciones farmacéuticas acuosas que comprenden 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, una beta-ciclodextrina o gamma ciclodextrina y ácido metanosulfónico o etanosulfónico

Se prepararon los siguientes Ejemplos tabulados (indicados por una "√" gruesa o "x" cruzada en la Tabla) (volumen objetivo = 100 ml) de acuerdo con el método del Ejemplo 19, 20, 21, 22, 23 usando la especificación de ingredientes tabulada a continuación.

Se analizaron estos Ejemplos mediante el método visual definido en el Método 2.9.20 de la Farmacopea Europea y el método OPM como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados se tabulan también a continuación.

- 5 En esta tabla "exenta de partículas" significa que la formulación era visualmente transparente y exenta de cristallitos o partículas visibles, y "opalescente" significa que la formulación tenía una opalescencia que se piensa que es el resultado de la formación de un cristal cromómico en fase líquida.

API mg/ml / API mM			10/16,2	15/24,4	20/32,5	25/40,6	30/48,7	35/56,9	40/65,0	45/73,1	50/81,2	55/89,3	60/97,5	65/105,6
MSA	100 mM	HPBCD (20 % p/v)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1) (EJEMPLO 19)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	x (2)		
MSA	100 mM	AlfaCD (20 % p/v)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	
MSA	100 mM	GammaCD (20 % p/v)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1) (EJEMPLO 23)	x (2)						
MSA	100 mM	SBECD (20 % p/v)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1) (EJEMPLO 22)	x (2)	x (2)					
MSA	150 mM	HPBCD (20 % p/v)					√ (1)	x (2)	x (2)			x (3)	x (3)	x (3)
MSA	100 mM	HPBCD (25 % p/v)					√ (1)	√ (1)	x (2)			x (3)	x (3)	x (3)
ESA	100 mM	SBECD (20 % p/v)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	x (2)					
ESA	100 mM	HPBCD (20 % p/v)						√ (1) (EJEMPLO 20)	x (2)					
ESA	100 mM	Gamma CD (20 % p/v)			√ (1) (EJEMPLO 21)	x (2)	x (2)	x (2)						

Abreviaturas

- 10 MSA = ácido metanosulfónico
- ESA = ácido etanosulfónico
- 15 API = 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil] urea
- HPBCD = 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina
- AlfaCD = alfa-ciclodextrina
- 20 SBECD = sulfobutileter-β-ciclodextrina
- GammaCD = gamma-ciclodextrina
- 25 (1) = exento de partículas (y no opalescente). Todos estos Ejemplos estudiados están exentos de cristallitos o materia particulada visible y cumplen la definición de "solución transparente" requerida como se ha descrito anteriormente (los n.b. se indican en la Tabla como no sombreados en oscuro).
- (2) = particulada, opalescente
- (3) = suspensión de partículas

EJEMPLO 24

- 35 Preparación de (a) una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 20 mg / ml de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y 20 % p/v de 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina; y (b) una composición liofilizada de los mismos

- 40 (a) Se disolvió ácido metanosulfónico (99 % p/p de pureza) (0,336 ml)(35 mM) en agua de irrigación (80 ml). Se disolvió 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina (21,57g, 14,72 mM) en esta solución tampón agitando para conseguir una disolución total. Se añadió 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (200 mg, 0,325 mM) a la solución y se agitó hasta que se consiguió una solución exenta de partículas. Se añadió agua de irrigación con agitación para conseguir un volumen objetivo de 100 ml.

- (b) La formulación de (a) se cargó en viales de 10 ml a un volumen objetivo de 3 ml. Los viales se taparon parcialmente (no se sellaron) con un tapón Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised (marca comercial)

de 20 mm. Los viales se cargaron en bandejas de acero inoxidable y se introdujeron en un liofilizador LSL1000 (marca registrada). La autotemperatura se ajustó a 25 °C. El ciclo de liofilización se realizó usando el método tabulado siguiente.

Condición	Velocidad/Retención	Temperatura (°C)	Tiempo (minutos)	Cambio de temperatura (°C/ minutos)	Presión (mbar)
Carga	Retención	25	n/a	n/a	1 Atmósfera*
Estabilización	Retención	25	120	n/a	1 Atmósfera*
Congelación	Tasa	-25	500	0,1	1 Atmósfera*
	Retención	-25	180	n/a	1 Atmósfera*
	Tasa	-40	150	0,1	1 Atmósfera*
	Retención	-40	150	n/a	1 Atmósfera*
Evacuación	Retención	-40	n/a	n/a	75 mTorr
Secado primario	Tasa	-15	112	0,5	75 mTorr
	Retención	-15	5810	n/a	75 mTorr
Secado secundario	Tasa	0	150	0,1	75 mTorr
	Retención	0	480	n/a	75 mTorr
	Tasa	40	400	0,1	75 mTorr
	Retención	40	480	n/a	75 mTorr
	Tasa	25	150	0,1	75 mTorr
Taponamiento	Retención	25	n/a	n/a	500 Torr
Almacenamiento	Retención	25	n/a	n/a	
(*760 Torr)					

5 El liofilizador se rellenó con nitrógeno filtrado estéril hasta un punto de ajuste de aproximadamente 500 Torr (circa de 666 mbar o 66.600 pascuales) y los viales se cerraron totalmente usando los tapones. Después, el liofilizador se ventiló a presión atmosférica usando aire filtrado estéril y los viales se descargaron del liofilizador.

10 Cada vial contenía la formulación criocongelada (liofilizada) como un sólido blanquecino.

Análisis de los Ejemplos 1-18

15 Los Ejemplos que se muestran en la siguiente Tabla se analizaron mediante el método visual definido en el Método 2.9.20 de la Farmacopea Europea y el método OPM como se describe en el Ejemplo 1. Los resultados se tabulan a continuación.

20 Además, las formulaciones de los Ejemplos 1,2 y 6-18 se liofilizaron cada una mediante el mismo método utilizado en los Ejemplos 3(b) y 4(b) y a continuación cada una se reconstituyó mediante el mismo método que se usó en los Ejemplos 5A y 5B.

25 En esta Tabla "*exenta de partículas*" significa que la formulación era visualmente transparente y exenta de cristallitos o partículas visibles, y "*opalescente, exenta de partículas*" significan que la formulación estaba exenta de cristallitos o partículas visibles pero que la solución tenía opalescencia que se piensa que es el resultado de la formación de un cristal cromónico en fase líquida. Hay Ejemplos que muestran cuando desaparece la opalescencia en la reconstitución de la formulación tras la liofilización. Todos los Ejemplos estudiados están exentos de cristallitos o materia particulada visibles y cumplen la definición de la "solución transparente" requerida como se ha descrito anteriormente.

Ácido	Ejemplo	API (mg/ml)	API (mg)	Ácido (mM)	manitol (mg)	Análisis de la formulación preparada en el Ejemplo	Análisis de la formulación obtenida tras la reconstitución que sigue a la liofilización
MSA	1	22	2200	100	0	opalescente, exenta de partículas	exenta de partículas
	3(a)	22	2200	100	2800	opalescente, exenta de partículas	-
	5A					-	exenta de partículas

(continuación)

Ácido	Ejemplo	API (mg/ml)	API (mg)	Ácido (mM)	manitol (mg)	Análisis de la formulación preparada en el Ejemplo	Análisis de la formulación obtenida tras la reconstitución que sigue a la liofilización
	6	8	800	100	4200	exenta de partículas	exenta de partículas
	7	10	1000	100	4000	exenta de partículas	exenta de partículas
	8	13	1300	100	3700	opalescente, exenta de partículas	exenta de partículas
	9	15	1500	100	3500	opalescente, exenta de partículas	exenta de partículas
	10	15	1500	100	0	opalescente, exenta de partículas	exenta de partículas
	11	30	3000	100	2000	opalescente, exenta de partículas	exenta de partículas
	12	30	3000	100	0	opalescente, exenta de partículas	opalescente, exenta de partículas
	13 ¹	40	4000	100	1000	opalescente, exenta de partículas	opalescente, exenta de partículas
	14 ¹	40	4000	100	0	opalescente, exenta de partículas	opalescente, exenta de partículas
	15	20	2000	50	3000	opalescente, exenta de partículas	opalescente, exenta de partículas
ESA	2	22	2200	100	0	opalescente, exenta de partículas	opalescente, exenta de partículas
	4(a)	22	2200	100	2800	opalescente, exenta de partículas	-
	5B					-	opalescente, exenta de partículas
	16	30	3000	100	2000	opalescente, exenta de partículas	opalescente, exenta de partículas
	17	20	2000	50	3000	opalescente, exenta de partículas	exenta de partículas
	18	10	1000	100	4000	exenta de partículas	exenta de partículas
<p>Nota al pie</p> <p>1. Aunque esta formulación cumple los criterios de "solución transparente", es inadecuada para los fines previstos debido a que es una solución viscosa que se reconstituye muy lentamente</p> <p>Abreviaturas</p> <p>MSA = ácido metanosulfónico</p> <p>ESA = ácido etanosulfónico</p> <p>API = 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil] urea</p>							

Estabilidad química de las formulaciones sólidas liofilizadas de la invención

Se prepararon dos muestras de formulaciones liofilizadas de la invención.

- 5
- **La Muestra A** se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 3 excepto que se usaron 2000 mg de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (es decir 20 mg/ml), 100 mM de ácido metanosulfónico (0,65ml) y 3000 mg de manitol para preparar el liofilizado.
- 10
- **La Muestra B** se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 4 excepto que se usaron 2000 mg de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea (es decir 20 mg/ml), 100 mM de ácido etanosulfónico y 3000 mg de manitol para preparar el liofilizado.

15 Porciones separadas de las Muestra A y B se alojaron cada una en viales transparentes de 10 ml y se almacenaron a 25 °C/60 % de Humedad Relativa ("HR"), 40 °C/75 % de HR o 5 °C durante 6 semanas.

Después de 6 semanas de almacenamiento como anteriormente, se ensayaron cada una de las muestras para determinar la pureza química usando cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (UHPLC), usando la siguiente metodología con el fin de medir cualquier degradación durante el período de ensayo.

Método de UHPLC

Las soluciones, muestras, patrones y el método UHPLC son como a continuación:

5 **Patrón de referencia:** 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea con un valor de potencia conocido.

Diluyente: Acetonitrilo/Agua/Ácido trifluoroacético (750:250:1 v/v/v)

10 **Fase móvil A:** Acetonitrilo/Agua/Ácido trifluoroacético (97:3:1 v/v/v)

Fase móvil B: Acetonitrilo/Ácido trifluoroacético (1000:1 v/v).

15 (Nota: pueden prepararse volúmenes más grandes o más pequeños de soluciones usando la relación adecuada de componentes)

Preparaciones convencionales y patrón de comprobación:

20 • Preparar con precisión dos soluciones de circa de aproximadamente 0,2 mg/ml (+/- 10 %) de patrón de referencia de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea en diluyente y registrar con precisión las concentraciones de ambos. Éstas son preparaciones convencionales y de patrones de comprobación.

Solución de sensibilidad:

25 • Diluir con precisión la preparación patrón hasta una concentración de aproximadamente 0,1 microgramos/ml de 1-(4-([4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil)fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea usando el diluyente.

Preparación de la muestra:

30 • Reconstituir la muestra A o la Muestra B tras el almacenamiento añadiendo 3.0 ml de agua a cada una en el vial de 10 ml, agitar el vial para disolver el sólido y esperar a que desaparezcan las burbujas. Transferir 1,0 ml de la solución en un matraz volumétrico de 100 ml. Diluir al volumen fijado con diluyente.

35

Condiciones cromatográficas:

• Sistema de cromatografía líquida -Agilent 1290 Infinity II™ con 380 µl de Jet Weaver™

40 • Columna: Waters BEH C18™ 15 cm x 2.1 mm, 1,7 µm o equivalente

• Temperatura de la columna: 20 °C

• Volumen de inyección: 2 µl

45

• Caudal: 0,25 ml /min.

• Celda de flujo: G4212-60008, 10 mm de longitud de trayectoria, 1,0 µl

50 • Detección: UV a 240 nm / 4 nm de anchura de ranura

• Tiempo de ejecución: 77 minutos

• Fase móvil A

55

• Fase móvil B

• Solución de lavado de la aguja: Agua/ Acetonitrilo (95:5 v/v), multilavado 20 s.

60 • Solución de lavado del sello: Agua / Propan-2-ol (90:10 v/v)

Tabla de gradientes lineales:

Tiempo (minutos)	% de la Fase móvil A	% de la Fase móvil B
0	95	5
5,0	95	5
31,4	78	22
42,3	78	22
65,0	5	95
67,0	5	95
67,1	95	5
77,0	95	5

Notas explicativas

- 5 Estado del sistema UHPLC, antes del inicio del análisis, con las fases móviles.

Antes de ejecutar las muestras, asegurarse de que el sistema es adecuado para su uso mediante inyección de diluyente de blanco, solución de sensibilidad y preparación patrón usando las condiciones cromatográficas anteriores.

- 10 Deben cumplirse los siguientes criterios en la configuración inicial de la UHPLC o después de cualquier cambio significativo en el sistema. Se recomienda inyectar al menos un blanco de acondicionamiento antes de someter a ensayo la idoneidad del sistema.

Ensayo	número de inyecciones	Solución	Criterios
Blanco	1	Diluyente	Cromatograma similar al de las Figuras 3 y 4
Relación señal/ruido	1	Solución de sensibilidad	Relación señal a ruido según la Farmacopea Europea (EP)/Farmacopea de los Estados Unidos (USP) ≥ 10
Repetibilidad	5	Preparación patrón	Desviación típica relativa $\leq 2,0$ %
Tiempo de retención	1*		38-44 minutos
Eficiencia (Placa)**			Número de placa para el pico de 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea ≥ 10.000
Asimetría del pico (T)**			$0,9 \leq T \leq 2,0$ para el pico de 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea
Resolución	1		Resolución entre el pico de 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea y la ((4-(4,6-dimorfolino-1,3,5-triazin-2-il)fenil)-l2-azaneil)((4-(4-(metil-l2-azaneil)piperidina-1-carbonil)fenil)-l2-azaneil) metanona ≥ 1.0
* Usar el promedio de todas las inyecciones de idoneidad del sistema (repetibilidad).			
**Referirse a las ecuaciones de cálculo de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) para la eficacia y la asimetría de los picos.			

- 15 Inyectar la preparación patrón de comprobación de acuerdo con las condiciones cromatográficas anteriores. El factor de respuesta (calculado a partir del área, el peso normalizado, el factor de dilución y el factor del patrón) de esta preparación convencional de comprobación deben estar dentro de ± 2 % de la preparación convencional.
- 20 Después de que se haya demostrado la idoneidad del sistema, inyectar la solución de blanco, la preparación patrón y las muestras de ensayo preparadas, seguido de una inyección de la preparación patrón, de acuerdo con las condiciones cromatográficas anteriores. Se recomienda no inyectar más de 6 muestras de ensayo entre las inyecciones de preparación patrón. Para cada inyección (patrón y muestra), medir el tiempo de retención y el área del pico de 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il] carbonil}fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea en cada cromatograma. Para cada inyección de muestra, medir también los tiempos de retención y el área de pico de cualesquiera picos presentes en la inyección de muestra que no aparecen en la inyección de blanco. No integrar artefactos de gradientes, si está presente. Comparar el cromatograma de la inyección de blanco con el cromatograma de la muestra para determinar qué picos de la muestra están relacionados con los picos del blanco y del artefacto del gradiente. Calcular el % en p/p de degradantes e indicar los picos individuales de degradantes que están en o por encima del 0,05 % en p/p. Los degradantes desconocidos deben indicarse individualmente por su tiempo de retención relativo. Los degradantes conocidos deben indicarse individualmente por su nombre.
- 30

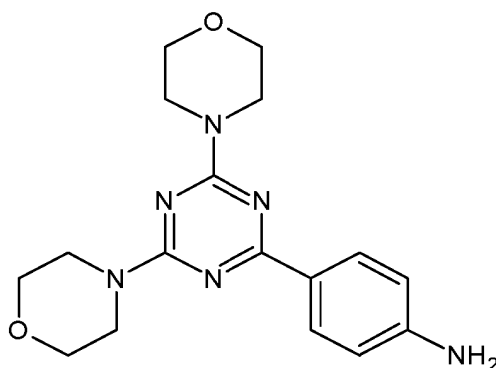
Los resultados se resumen en las tablas siguientes.

Abreviaturas

- 5
- NMD = No más de.
 - TRR = Tiempo de retención relativo
 - NO = No observado

Degradante 1

10



Degradantes 2, 3, 4, 5 y 6

- 15
- Éstos se caracterizaron cada uno por su TRR únicamente.

Resultados de la Muestra A

	5 °C	25 °C/60 % de HR	40 °C/75 % de HR
Degradante 1	0,10	0,10	0,10
Degradante 2 TRR-1.150	NMD 0,05	NO	NO
Degradante 3 TRR-1.179	NMD 0,05	NMD 0,05	NMD 0,05
Degradante 5 TRR-1.24	0,14	0,25	0,65
Degradante 6 TRR -1.324	0,08	0,08	0,08
Degradantes totales (p/p)	0,32	0,43	0,83

Resultados de la Muestra B

	5 °C	25 °C/60 % de HR	40 °C/75 % de HR
Degradante 1	0,09	0,12	0,11
Degradante 2 TRR-1.150	NO	0,06	NO
Degradante 3 TRR-1.179	0,06	0,07	NMD 0,05
Degradante 4 TRR-1.185	NO	NO	NO
Degradante 5 TRR-1.24	0,14	0,25	0,99
Degradante 6 TRR -1.324	0,08	0,08	0,08
Degradantes totales (p/p)	0,37	0,58	1,18

Conclusión

- 25
- Los resultados muestran que las Muestras A y B son químicamente estables durante al menos 6 semanas a 25 °C/60 % de HR.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende (a) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de metanosulfonato de la misma, ácido metanosulfónico y agua, en donde 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible; o (b) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de etanosulfonato de la misma, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.
2. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende (a) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, o una sal de metanosulfonato de la misma, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 30 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible; o (b) 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea o una sal de etanosulfonato de la misma, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 30 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.
3. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 22 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.
4. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 22 mg/ml y está presente suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.
5. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 22 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.
6. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de entre 6 a 22 mg/ml y está presente suficiente ácido etanosulfónico para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.
7. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende adicionalmente una beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina farmacéuticamente aceptable.
8. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 7 en donde la beta-ciclodextrina farmacéuticamente aceptable es hidroxipropil-beta-ciclodextrina o sulfobutileter-β-ciclodextrina (SBECD), o es una mezcla de las mismas, y la gamma-ciclodextrina aceptable es la gamma-ciclodextrina.
9. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 55 mg/ml o hasta 50 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.
10. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico,

2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 55 mg/ml o hasta 50 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

5

11. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de hasta 45 mg/ml, hasta 40 mg/ml, hasta 35 mg/ml, hasta 30 mg/ml, de 6 a 50 mg/ml, de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 35 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

10

12. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de hasta 45 mg/ml, hasta 40 mg/ml, hasta 35 mg/ml, hasta 30 mg/ml, de 6 a 50 mg/ml, de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 35 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

15

20

13. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, sulfobutileter-β-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y sulfobutileter-β-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

25

30

14. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, sulfobutileter-β-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/l o hasta 30 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y sulfobutileter-β-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

35

15. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, sulfobutileter-β-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y sulfobutileter-β-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

40

45

16. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, sulfobutileter-β-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y sulfobutileter-β-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

50

17. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

55

60

18. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 35 mg/ml o hasta 30 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución que está

65

esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

19. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

20. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 18 que comprende metanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido metanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

21. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 40 mg/ml o hasta 35 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

22. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de hasta 30 mg/ml, de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

23. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 21 que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de hasta 30 mg/ml, de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 35 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

24. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 22 que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de hasta 30 mg/ml, de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 35 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

25. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, sulfobutileter-β-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 40 mg/ml o hasta 35 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y sulfobutileter-β-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

26. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, sulfobutileter-β-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 40 mg/ml o hasta 35 mg/ml y están presentes suficiente ácido metanosulfónico y sulfobutileter-β-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

27. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 25 que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico,

sulfobutileter- β -ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de hasta 30 mg/ml, de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y sulfobutileter- β -ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

28. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 26 que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, sulfobutileter- β -ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de hasta 30 mg/ml, de 6 a 30 mg/ml, de 8 a 30 mg/ml, de 10 a 30 mg/ml, de 8 a 22 mg/ml, de 10 a 22 mg/ml, de 15 a 22 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 6 a 25 mg/ml o de 10 a 25 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y sulfobutileter- β -ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

29. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 25 mg/ml o hasta 20 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

30. Una formulación farmacéutica en solución acuosa que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de menos de 25 mg/ml o hasta 20 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

31. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 29 que comprende 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 6 a 20 mg/ml, de 8 a 20 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 8 a 15 mg/ml o de 15 a 20 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

32. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 30 que comprende etanosulfonato de 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea, ácido etanosulfónico, gamma-ciclodextrina y agua, en donde la 1-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea está presente a una concentración de la solución de 6 a 20 mg/ml, de 8 a 20 mg/ml, de 10 a 20 mg/ml, de 8 a 15 mg/ml o de 15 a 20 mg/ml y están presentes suficiente ácido etanosulfónico y gamma-ciclodextrina para proporcionar una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible.

33. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 en donde se usan de 10 a 200 mM, 20 a 200 mM, 30 a 200 mM o de 50 a 200 mM de ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, según sea adecuado.

34. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 32, o la reivindicación 33 como dependiente de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 32, en donde se usan de 2 a 30 % p/v, de 3 a 20 % p/v, de 5 a 20 % p/v o de 15 a 30 % p/v de la ciclodextrina.

35. Una formulación liofilizada obtenible liofilizando una formulación según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

36. Una formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 35 obtenible liofilizando una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 que contiene opcionalmente un agente de volumen.

37. Una formulación liofilizada de acuerdo con la reivindicación 36, en donde el agente de volumen es manitol.

38. Una formulación farmacéutica en solución acuosa obtenible como una solución que está esencialmente exenta de cualquier partícula visible mediante la reconstitución o constitución de una formulación liofilizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37 utilizando agua o una solución acuosa que comprende un modificador de la tonicidad.

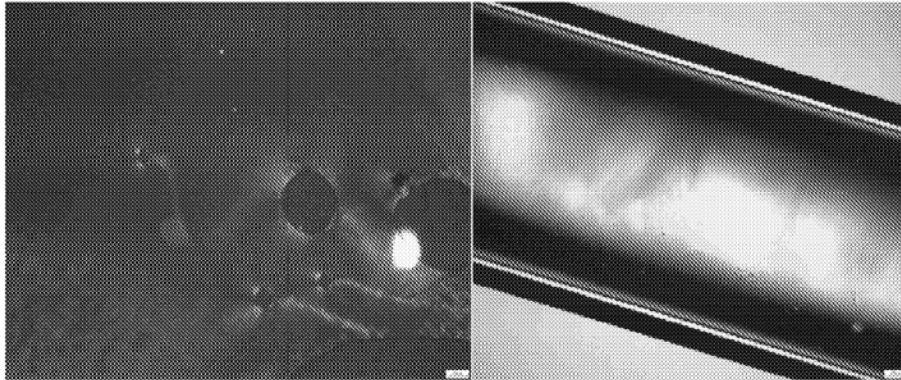
39. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 38 en donde el modificador

de la tonicidad es dextrosa, sacarosa o manitol, o es una mezcla de cualesquiera 2 o más de los mismos.

- 5 40. Una formulación farmacéutica en solución acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 o 38 o 39, que se ajusta, según sea necesario, para que tenga un pH adecuado para la administración intravenosa o parenteral.
41. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 para usar como medicamento.
- 10 42. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40 para usar en el tratamiento del cáncer.
- 15 43. Una formulación para usar de acuerdo con la reivindicación 42 en donde el cáncer que se va a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en leucemia, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer gástrico y cáncer de cerebro.

FIGURA 1

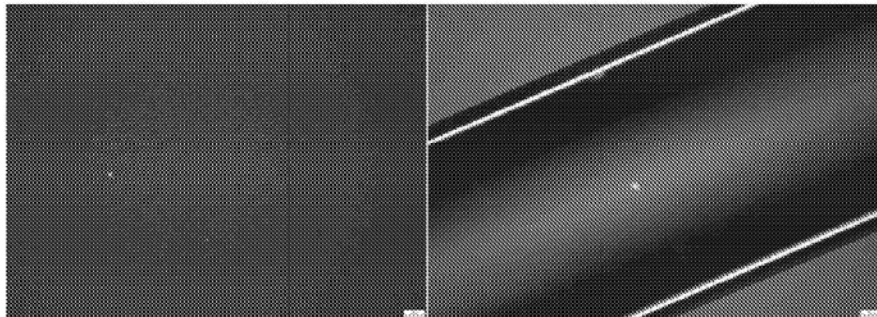
Micrografías de OPM del Ejemplo 5B que contienen 22 mg/ml de 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea en ESA 100 mM



- **Imagen izquierda** - Formulaci3n que muestra la fase de cristal l3quido bajo un porta de vidrio y un cubreobjetos
- **Imagen derecha** - Formulaci3n que muestra la fase de cristal l3quido en un tubo capilar

FIGURA 2

Micrografías de OPM del Ejemplo 5A que contienen 22 mg/ml de 1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil} fenil)-3-[4-(4,6-dimorfolin-4-il-1,3,5-triazin-2-il)fenil]urea en MSA 100 mM



- Imagen izquierda - Formulación bajo un porta de vidrio y un cubreobjetos
- Imagen derecha - Formulación en un tubo capilar

FIGURA 3

re. Método 2.9.20 de la Farmacopea Europea: "Figura 2.9.20.-1. - Aparato de partículas visibles"

