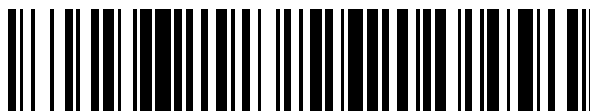


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 162**

51 Int. Cl.:

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2006 E 06838590 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 1957074**

54 Título: **Formulaciones de quinolinonas**

30 Prioridad:

29.11.2005 US 740577 P

01.12.2005 US 741317 P

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

12.06.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

CHOU, JOYCE;
OKHAMAFE, AUGUSTUS;
FRECH, PATRICIA y
GULLAPALLI, RAMPURMA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 467 162 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de quinolinonas

Campo de la invención

5 Esta invención es pertinente en general a formulaciones de compuestos de quinolinona. Más específicamente, la invención descrita aquí es pertinente a formulaciones de dosificación sólidas que comprenden sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1 H-quinolin-2-ona, y a métodos para la preparación y el uso de tales formulaciones.

Antecedentes de la invención

10 Se ha reportado una variedad de compuestos químicos y composiciones que tienen actividad contra una o más tirosina quinasas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-RTK). Los ejemplos incluyen derivados de quinolina tal como se describe en WO 98/13350, derivados de aminonicotinamida (véase, por ejemplo, WO 01/55114), compuestos antisentido (véase, por ejemplo, WO 01/52904), peptidomiméticos (véase, por ejemplo, WO 01/52875), derivados de quinazolina (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 6,258,951) anticuerpos monoclonales (véase, por ejemplo, EP 1 086 705 A1), diversas 5,10,15,20-tetraaril-porfirinas y 5,10,15-triaril-corroles (véase, por ejemplo WO 00/27379), derivados alcanosulfónicos heterocíclicos y de ácido alcano carboxílico (véase, por ejemplo, DE19841985), derivados de oxindolilquinazolina (véase, por ejemplo, WO 99/10349), derivados de 1,4-diazaantracina (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 5,763,441), y derivados de cinolina (véase, por ejemplo WO 97/34876), y diversos compuestos de indazol (véase, por ejemplo WO 01/02369 y WO 01/53268).

20 La síntesis de derivados de 4-hidroxi quinolona y 4-hidroxi quinolina se divulgan en un número de referencias. Por ejemplo, Ukrainets et al. Ha divulgado la síntesis de 3-(bencimidazol-2-il)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina. Ukrainets, I. et al., Tetrahedron Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241(1992). Ukrainets también ha divulgado la síntesis, la actividad anticonvulsiva y antitiroidea de otras 4-hidroxi quinolonas y análogos tio tales como 1H-2-oxo-3-(2-bencimidazolil)-4-hidroxiquinolina. Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. et al., Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. et al., Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997).

25 La síntesis de diversos derivados de quinolina se divulga en WO 97/48694. Estos compuestos se divulgan como capaces de enlazarse a receptores de hormonas nucleares y útiles para estimular la proliferación de osteoblastos y el crecimiento óseo. Los compuestos se divulgan también como útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con familias de receptores de hormonas nucleares.

30 Varios derivados de quinolina en los que el anillo de benceno de la quinolina es sustituido con un grupo de azufre se divulgan en WO 92/18483. Estos compuestos se describen como útiles en formulaciones farmacéuticas y como medicamentos.

35 Derivados de quinolona y cumarina han sido divulgados como útiles en una variedad de aplicaciones no relacionadas con la medicina y las formulaciones farmacéuticas. Las referencias que describen la preparación de derivados de quinolona para uso en composiciones fotopolimerizables o para propiedades luminiscentes incluyen: la Patente de los Estados Unidos No. 5,801,212 otorgada a Okamoto et al.; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376; y DE 23 63 459.

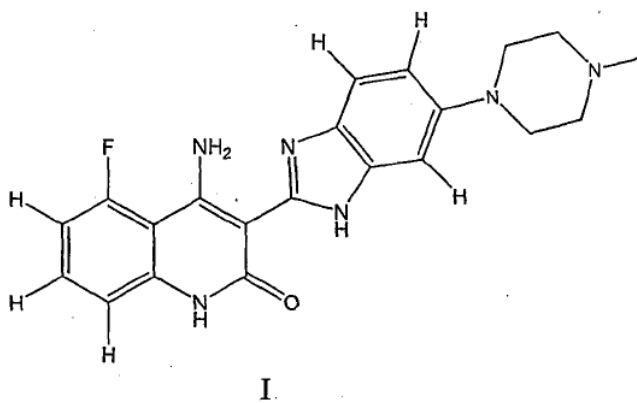
40 Una plétora de compuestos de quinolinona sustituidos incluyendo compuestos bencimidazolilo de quinolinona y compuestos bencimidazolilo de quinolinona sustituidos por 4-amino, tales como 4-amino-5-fluoro-3-[5-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]quinolin-2(1 H)-ona recientemente han sido divulgados en referencial tales como WO 02/22598, WO 2004/043389, WO 2005/047244, U.S. 2004/0220196, U.S. 2005/0137399, WO 2005/046590, y WO 2005/046589. Tales compuestos son divulgados como inhibidores de los VEGF-RTK. Tales compuestos también se divulgan en las solicitudes publicadas de Patentes de los Estados Unidos U.S. 2002/0107392 y U.S. 2003/0028018 y las patentes de los Estados Unidos No. 6,605,617, 6,774,237, 6,762,194, y 6,800,760. Otros de estos compuestos se divulgan junto con los nuevos usos de tales compuestos en la inhibición de las serina/treonina quinasas y tirosina quinasas se divulgan en WO 2004/018419, y U.S. 2004/0092535, presentadas en Agosto 19 de 2003, y que reivindica la prioridad a cada una de las siguientes solicitudes provisionales: Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/405,729 presentada en Agosto 23 de 2002; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/426,107 presentada en Noviembre 13 de 2002; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/426,282 presentada en Noviembre 13 de 2002; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/428,210 presentada en Noviembre 21 de 2002; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/460,327 presentada en Abril 3 de 2003; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. presentada en Abril 3 de 2003; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/460,493 presentada en Abril 3 de 2003; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/478,916 presentada en Junio 16 de 2003; y Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No.

- 60/484,048 presentada en Julio 1 de 2003. Divulgación adicional relacionada con compuestos de quinolinona y usos de los mismos se expone en la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/680,722, presentada en Mayo 13 de 2005; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/681,893, presentada en Mayo 17 de 2005; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/546,395, presentada en Febrero 20 de 2004; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/547,103, presentada en Febrero 23 de 2004; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/554,771, presentada en Marzo 19 de 2004; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/647,568, Presentada en Enero 27 de 2005; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/669,245, presentada en Abril 6 de 2005; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/538,594, presentada en Enero 23 de 2004; Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos No. 60/683,999; presentada en 5/23/3005; Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 11/061,386, presentada en Febrero 18 de 2005; Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 11/041,191, presentada en Enero 21 de 2005; y la solicitud de PCT No. PCT/US2005/05316, presentada en Febrero 18 de 2005. Compuestos heterocíclicos relacionados con bencimidazolil quinolinonas han sido recientemente divulgados en WO 02/18383, U.S. 2002/0103230, y Patente de los Estados Unidos No. 6,756,383.
- 15 Aunque se han divulgado varios compuestos de quinolinona, nuevas formulaciones estables, medicamentos, y métodos para la administración de tales compuestos son necesarios debido a las importantes aplicaciones farmacéuticas que estos compuestos tienen en la inhibición de la angiogénesis y el tratamiento del cáncer.

Resumen de la invención

- 20 La presente invención provee formulaciones farmacéuticas de compuestos de quinolinona de acuerdo con la reivindicación 1, tales como formulaciones de cápsula o tableta que incluyen sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benciimidazol-2-il]-1 H-quinolin-2-ona, y con métodos para la preparación y usos de tales formulaciones. Las formulaciones pueden ser producidas por métodos de mezcla en seco o de granulación en húmedo.

- 25 En un aspecto, la presente invención provee una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,



- 30 y al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en (i) celulosa; (ii) la lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; (iii) povidona; (iv) dióxido de silicio o talco; (v) un lubricante farmacéuticamente aceptable; y (vi) un ingrediente seleccionado de crospovidona, croscarmelosa sódica; o glicolato de almidón de sodio.

- 35 En otro aspecto, la presente invención provee una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos; al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de celulosa, povidona, dióxido de silicio, talco, y un lubricante farmacéuticamente aceptable; y al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de lactosa, almidón, crospovidona, croscarmelosa sódica, y el glicolato de almidón de sodio.

- 40 En algunas realizaciones, la formulación comprende: (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; (iii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y (iv) al menos un ingrediente seleccionado de crospovidona, almidón, lactosa, croscarmelosa sódica, o glicolato de almidón de sodio. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende crospovidona. En otras de tales realizaciones, la formulación comprende un almidón tal como almidón parcialmente pregelatinizado. En otras realizaciones, la formulación comprende lactosa.

En algunas realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I.

En algunas realizaciones, la formulación está contenida dentro de una cápsula o tableta. En algunas de tales realizaciones, la masa total del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula varía desde 25 mg hasta 500 mg.

5 En algunas realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 10% hasta 50% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 30% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación.

10 En algunas realizaciones, la celulosa utilizada en la formulación es la celulosa microcristalina.

15 En algunas realizaciones, la formulación comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 10% hasta 70% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 50% en peso con base en el peso total de la formulación, y la formulación comprende crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 6% en peso con base en el peso total de la formulación.

En algunas realizaciones, la formulación comprende el almidón en una cantidad que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación, y el almidón es almidón pregelatinizado parcialmente.

20 En algunas realizaciones, la formulación comprende el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación.

En algunas realizaciones, la formulación comprende el estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación.

25 En algunas realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 30% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, la celulosa en una cantidad que varía desde 25% hasta 40% del peso total de la formulación, estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1 % hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, y la crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 4% en peso con base en el peso total de la formulación.

30 En algunas realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 50% hasta 80% en peso con base en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, la celulosa en una cantidad que varía desde 0% hasta 50% del peso total de la formulación, estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1 % hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, y el almidón en una cantidad que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación.

35 La invención también provee contenedores de empaque farmacéuticos. En una realización, un contenedor de empaque incluye un recipiente de almacenamiento que comprende dos o más cápsulas o tabletas, las cápsulas o tabletas que comprenden la formulación farmacéutica de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, el recipiente de almacenamiento comprende polietileno de alta densidad. En algunas de tales realizaciones, el recipiente de almacenamiento incluye una bobina de algodón o rayón, y en algunas realizaciones incluye un sello de inducción de calor. En otra realización, la invención provee un contenedor de empaque farmacéutico que incluye un empaque blíster, el empaque blíster que comprende al menos una cápsula o tableta que incluye una formulación farmacéutica de cualquiera de las realizaciones.

40 La invención también provee para el recubrimiento de una tableta de la presente invención con una sustancia seleccionada del grupo que consiste de azúcar, polímero de celulosa, y polímero de polimetacrilato. En algunas realizaciones este también puede incluir recubrir la tableta con gelatina o encapsular la tableta dentro de una envoltura de gelatina.

45 La invención también provee para la coloración de una tableta o cápsula de la presente invención con un agente colorante farmacéuticamente aceptable u opacificante.

50 En un aspecto, la invención provee un método para producir una formulación farmacéutica. El método incluye: (a) combinar una primera mezcla para proveer una primera mezcla combinada, la primera mezcla que comprende: (i) un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, y (ii) al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de celulosa; lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; povidona; dióxido de silicio o talco; un lubricante farmacéuticamente

- 5 acceptable; y un ingrediente seleccionado de crospovidona, croscarmelosa sódica; o glicolato de almidón de sodio. En algunas de tales realizaciones, el compuesto de fórmula I se mezcla con (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; y (iii) un ingrediente seleccionado de crospovidona, almidón, o lactosa. El método puede incluir además (b) mezclando ácido esteárico, una sal de ácido esteárico, o una mezcla de los mismos con la primera mezcla combinada para proveer una segunda mezcla combinada, y/o (c) formar al menos una cápsula o al menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada .
- 10 En otro aspecto, la invención provee un método para producir una formulación farmacéutica. El método incluye: (a) combinar una mezcla de ingredientes para proveer una primera mezcla combinada. La primera mezcla combinada incluye: i) un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, (ii) al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de celulosa; almidón; lactosa; y povidona; (iii) al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de crospovidona; croscarmelosa sódica; y glicolato de almidón de sodio; un fluido de granulación seleccionado de del grupo que consiste de ácido acuoso; alcohol; alcohol acuoso, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. El método también incluye (b) eliminar el fluido de granulación. El método incluye además (c) la producción de una segunda mezcla combinada mediante la mezcla de la primera mezcla combinada con al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste de: (i) crospovidona, croscarmelosa sódica, o glicolato de almidón de sodio; (ii) el ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y (iii) dióxido de silicio o talco. El método también puede incluir (d) formar al menos una cápsula o al menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.
- 15
- 20 La invención también provee métodos para producir la formulación farmacéutica, en donde la formulación farmacéutica es manufacturada utilizando al menos un aparato seleccionado del grupo que consiste de (i) un granulador de lecho fluidizado equipado con un aspersor inferior, un aspersor superior, o un mecanismo de aspersión tangencial; (ii) un granulador de alto corte; (iii) un granulador de bajo corte; (iv) un compactador de rodillos; y (v) una prensa de tabletas.
- 25 En algunas realizaciones del método, la masa total del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta varía desde 25 mg hasta 500 mg.
- 30 En algunas realizaciones del método, la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. En otras realizaciones, la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad comprendida que varía desde 10% hasta 50% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- 35 En algunas realizaciones del método para la producción de una formulación farmacéutica, la celulosa es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el almidón es almidón pregelatinizado.
- 40 En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 10% hasta 70% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En algunas de tales realizaciones, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 50% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 6% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- 45 En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende el almidón en una cantidad que varía desde 20% hasta 40% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.
- 50 En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- 55 En algunas realizaciones del método para la producción de una formulación farmacéutica, la segunda mezcla combinada comprende el estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 50% hasta 80% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, en una cantidad que varía desde 55% hasta 75% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, o en una cantidad que varía desde 60% hasta 70% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- En algunos de dichos métodos, el dióxido de silicio está presente en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otros de tales métodos la celulosa está presente en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% del peso total de la segunda mezcla combinada. En aún otro de tales métodos el estearato de magnesio está presente en una cantidad que varía desde 0.1% hasta 2% en

- 5 peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otros de tales métodos la segunda mezcla combinada incluye además crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 6% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otras de tales realizaciones de los métodos, la segunda mezcla combinada comprende dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.5% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% del peso total de la segunda mezcla combinada, el estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.5% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 4% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- 10 En algunos aspectos, la invención provee un método para tratar el cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto. Los métodos incluyen aquí la administración de la formulación a un sujeto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende una cápsula. En otras de tales realizaciones, la formulación comprende una tableta.
- 15 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proveer una C_{max} de aproximadamente 20 a 4000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 40 a 8000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto.
- 20 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proveer aproximadamente 10 a 2,000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o de aproximadamente 20 a 4000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración.
- 25 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, la formulación se administra en una cantidad suficiente para proveer un AUC de aproximadamente 500 a 60,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o aproximadamente 750 a 120,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero de la compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico de la tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto.
- 30 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, la formulación se administra una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces al día.
- 35 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, la cantidad del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos se administra al sujeto en un rango desde 0.25 hasta 30 mg/kg por peso corporal del sujeto.
- 40 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, el cáncer que se va a tratar es seleccionado de cáncer de próstata, colorrectal, de seno, mieloma múltiple, pancreático, carcinoma de células pequeñas, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, enfermedad mieloproliferativa, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica, sarcoma, melanoma, linfoma, tiroides, neuroendocrino, de células renales, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, de cerebro o de vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer ha hecho metástasis.
- 45 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, el método incluye además la administración de la formulación como parte de un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de la formulación diariamente durante 7, 14, 21, o 28 días, seguido por 7 o 14 días sin administración de la formulación. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento comprende la administración de la cantidad del compuesto diariamente durante 7 días, seguido por 7 días sin administración del compuesto. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento se repite una o más veces.
- 50 A partir de la siguiente descripción detallada serán evidentes objetivos, características y ventajas adicionales de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Figura. 1 es un patrón característico XRPD de la Forma A.

La Figura 2 es un esquema que muestra varias etapas utilizados en la manufactura de formulaciones de cápsulas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención provee formulaciones de compuestos de quinolinona. Tales formulaciones pueden ser utilizadas para antagonizar los receptores de tirosina quinasa, y, más particularmente, para inhibir la función de PDGFR y PDGFR β , bFGF y/o VEGF-RTK. Tales formulaciones también pueden ser utilizadas para inhibir otras

5 tirosina quinasa y diversas serina/treonina quinasa. Las formulaciones son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con cáncer y/o una necesidad de un inhibidor de VEGF-RTK. Las formulaciones también pueden ser utilizadas para tratar sujetos con una necesidad de un inhibidor de la angiogénesis.

Las siguientes abreviaturas y definiciones se usan a lo largo de esta solicitud:

10 "AUC" es una abreviatura que se refiere al área bajo la curva en un gráfico de la concentración de un compuesto en el plasma de la sangre contra el tiempo.

"API" es una abreviatura que representa el ingrediente farmacéutico activo.

"bFGF" es una abreviatura que representa el factor de crecimiento de fibroblasto básico

"bFGFR", también se denomina como FGFR1, es una abreviatura que representa una tirosina quinasa que interactúa con el factor de crecimiento de fibroblastos FGF.

15 " C_{max} " es una abreviatura que se refiere a la concentración máxima de un compuesto en el plasma, tejido, o sangre de un sujeto al cual se ha administrado el compuesto. C_{max} ocurre típicamente durante varias horas de administración de un compuesto a un sujeto.

"DVS" es una abreviatura que se refiere a la sorción dinámica de vapor.

"HDPE" es una abreviatura que se refiere a polietileno de alta densidad.

20 "LLOQ" es una abreviatura que se refiere al límite inferior de cuantificación.

"PDGF" es una abreviatura que representa el factor de crecimiento derivado de plaquetas. PDGF interactúa con tirosina quinasa PDGFR y PDGFR β .

"PIB" es una abreviatura que representa la formulación de polvo en botella.

"RH" es una abreviatura que representa la humedad relativa.

25 "RTK" es una abreviatura que representa el receptor de tirosina quinasa.

"VEGF" es una abreviatura que representa el factor de crecimiento endotelial vascular.

"VEGF-RTK" es una abreviatura que representa la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

"XRPD" es una abreviatura que representa la difracción en polvo de rayos X.

30 Una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico, o aminoácido básico o ácido. Como sales de bases inorgánicas, la invención incluye, por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio o potasio; metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio o aluminio; y amoníaco. Como sales de bases orgánicas, la invención incluye, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina. Como sales de ácidos inorgánicos, la presente invención

35 incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. Como sales de ácidos orgánicos, la presente invención incluye, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico. Como sales de aminoácidos básicos, la presente invención incluye, por ejemplo, arginina, lisina y ornitina. Los aminoácidos ácidos incluyen, por ejemplo,

40 ácido aspártico y ácido glutámico.

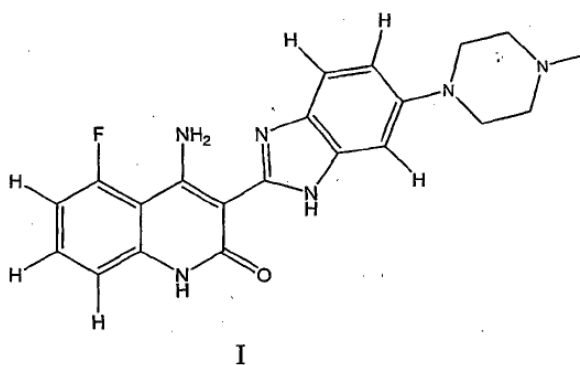
El término "sujeto" tal como se usa aquí se refiere a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los métodos de la invención. Por lo tanto, un compuesto de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tautómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de un tautómero se puede ser administrado a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos del compuesto de

45 conformidad con los métodos de tratamiento del cáncer provistos por la invención. Preferiblemente, el animal es un mamífero, y en particular un humano, aunque la invención no pretende ser tan limitada. Ejemplos de otros animales

adecuados incluyen, pero no se limitan a, ratas, ratones, monos, perros, gatos, ganado, caballos, cerdos, ovejas, y similares.

5 "Tratar" dentro del contexto de la presente invención, significa un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o detención de la progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, dentro del contexto del cáncer, el tratamiento exitoso puede incluir un alivio de los síntomas o la detención de la progresión de la enfermedad, medida por una reducción en la tasa de crecimiento de un tumor, un alto en el crecimiento del tumor, una reducción en el tamaño de un tumor, remisión parcial o completa del cáncer, o incremento de la tasa de supervivencia o beneficio clínico.

10 En un aspecto, la presente invención provee una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos,



15 y al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de (i) celulosa; (ii) lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; (iii) povidona; (iv) dióxido de silicio o talco; (v) un lubricante farmacéuticamente aceptable; y (vi) un ingrediente seleccionado de crospovidona, croscarmelosa sódica; o glicolato de almidón de sodio. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica incluye al menos dos, tres o cuatro ingredientes seleccionados de (i) celulosa; (ii) lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; (iii) povidona; (iv) dióxido de silicio o talco; (v) un lubricante farmacéuticamente aceptable; y (vi) un ingrediente seleccionado de crospovidona, croscarmelosa sódica; o glicolato de almidón de sodio.

20 En otro aspecto, la presente invención provee una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos; y al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de celulosa, povidona, dióxido de silicio, talco, y un lubricante farmacéuticamente aceptable; y al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de lactosa, almidón, crospovidona, croscarmelosa sódica, y glicolato de almidón de sodio.

30 La formulación puede comprender un lubricante farmacéuticamente aceptable que reduce la pegajosidad de los polvos a las piezas de metal de las máquinas de relleno de la cápsula o de formación de tabletas. Tales lubricantes son bien conocidos en la técnica e incluyen un ácido graso C16-22, un éster de ácido graso C16-22, una sal de un éster de ácido graso C16-22 ; un poli etilenglicol que tiene un peso molecular promedio de 6,000 a 10,000, y mezclas de cualesquiera de dos o más de los mismos. En algunas realizaciones, el lubricante farmacéuticamente aceptable es el ácido esteárico, sales de los mismos, ésteres de los mismos, sales de los ésteres o mezclas de los mismos. Por ejemplo, la formulación puede incluir estearato de magnesio, estearato de sodio, estearato de calcio, estearato de zinc, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, o estearil fumarato de sodio. Como se entenderá por los expertos en la técnica, ácido esteárico, sus sales, ésteres, y sales de ésteres incluyen mezclas de ácidos grasos C16 y C18, y mezclas de estos están dentro del alcance de la invención.

35 La formulación puede comprender, consistir esencialmente de, o consistir de: el compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos y (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; (iii) ácido esteárico, una sal de ácido esteárico, o una mezcla de los mismos; y (iv) al menos ingrediente seleccionado del crospovidona, almidón, lactosa, croscarmelosa sódica, o glicolato de almidón de sodio. En algunas realizaciones, las formulaciones incluyen (i) celulosa microcristalina; (ii) dióxido de silicio; (iii) estearato de magnesio; (iv) al menos un ingrediente seleccionado del crospovidona, almidón parcialmente pregelatinizado, y lactosa.

La formulación puede incluir la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. En algunas realizaciones específicas, la sal de ácido láctico es una forma cristalina anhidra, tales como la Forma A la cual es descrita y caracterizada en mayor detalle en la sección de Ejemplos de este documento.

- 5 La formulación puede estar contenido dentro de una cápsula o tableta. En algunas de tales realizaciones, la masa total del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta varía desde 25 mg hasta 500 mg. Las cápsulas que se pueden usar incluyen, por ejemplo, cápsulas de gelatina de tamaño # 0 opacas blancas tales como CS disponibles de Capsugel o cápsulas de HPMC disponibles de Quali-V y Shinogi.
- 10 En algunas realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 10% hasta 50% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% en peso con base en el peso total de la formulación. En otras de tales realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 30% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación.
- 15 En algunas realizaciones, la celulosa utilizada en la formulación es la celulosa microcristalina. En otras realizaciones, la celulosa utilizada es la celulosa microcristalina silicificada, la carboximetil celulosa de sodio, o hidroxipropil celulosa.
- 20 En algunas realizaciones, la formulación comprende celulosa en una cantidad que varía desde 10% hasta 70% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 50% en peso con base en el peso total de la formulación, y la formulación comprende crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 6% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas realizaciones, la formulación comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% en peso con base en el peso total de la formulación, y la formulación comprende almidón o lactosa en una cantidad que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación.
- 25 En algunas realizaciones, la formulación comprende almidón en una cantidad que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.
- 30 Las formulaciones pueden comprender dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en cantidades que varían desde 0.2% hasta 5%, desde 0.4% hasta 4%, desde 0.5% hasta 2%, desde 0.75% hasta 1.5%, o desde 0.8% hasta 1.2% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso con base en el peso total de la formulación. En otras realizaciones, el dióxido de silicio puede ser reemplazado por dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, o talco en los mismos o similares porcentajes en peso.
- 35 Las formulaciones pueden comprender estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1 % hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas realizaciones, el estearato está presente en cantidades que varían desde 0.2% hasta 5%, desde 0.4% hasta 4%, desde 0.5% hasta 2%, desde 0.75% hasta 1.5%, o desde 0.8% hasta 1.2% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas realizaciones, el estearato está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso con base en el peso total de la formulación. En otras realizaciones, el estearato de magnesio puede ser sustituido por ácido esteárico, sales de los mismos, mezclas de
- 40 los mismos, y/u otros lubricantes farmacéuticamente aceptables en los mismos o similares porcentajes en peso.
- 45 En algunas formulaciones, la formulación comprende, consiste esencialmente de, o consiste de la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 30% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, la celulosa en una cantidad que varía desde 25% hasta 40% del peso total de la formulación, el estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, y la crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 4% en peso con base en el peso total de la formulación.
- 50 En otras formulaciones, tales como formulaciones de alta dosis (por ejemplo 200-500 mg o más API), la composición comprende la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una cantidad que varía desde 50% hasta 80% en peso con base en el peso total de la formulación, desde 55% hasta 75% en peso con base en el peso total de la formulación, o desde 60% hasta 70% en peso con base en el peso total de la formulación.
- 55 En algunas formulaciones de la composición comprende la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I en una cantidad que varía desde 50% hasta 80% en peso con base en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, la celulosa en una cantidad que varía desde 0% hasta 50% del peso total de la formulación, estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, y el almidón en una cantidad

que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 55% hasta 75% en peso con base en el peso total de la formulación, la celulosa en una cantidad que varía desde 5% hasta 40% del peso total de la formulación, y el almidón en una cantidad que varía desde 15% hasta 30% en peso con base en el peso total de la formulación. En otras de tales realizaciones, la formulación incluye la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 60% hasta 70% en peso con base en el peso total de la formulación y la celulosa en una cantidad que varía desde 5% hasta 25% del peso total de la formulación.

En algunas formulaciones, la formulación comprende, consiste esencialmente de, o consiste de la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 50% hasta 80% en peso con base en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, la celulosa en una cantidad que varía desde 0% hasta 50% del peso total de la formulación, estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, y la lactosa en una cantidad que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 55% hasta 75% en peso con base en el peso total de la formulación y la celulosa en una cantidad que varía desde 5% hasta 40% del peso total de la formulación. En otras de tales realizaciones, la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 60% hasta 70% en peso con base en el peso total de la formulación y la celulosa en una cantidad que varía desde 5% hasta 40% del peso total de la formulación.

En algunas formulaciones, la formulación incluye además un antioxidante, un agente quelante, ácido ascórbico, un azúcar reductor, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Antioxidantes adecuados para formulaciones orales y otras incluyen ácido ascórbico en, por ejemplo, 0.01 a 0.1% en peso, bisulfito de sodio en, por ejemplo, dosis de hasta 0.65 mg/unidad, clorhidrato de cisteína en, por ejemplo, dosis de hasta 16 mg/unidad, metionina, y metabisulfito de sodio a, por ejemplo, 0.01 a 0.1% en peso. Otros antioxidantes adecuados para formulaciones orales y otras son azúcares reductores que contienen cetona o grupos aldehído tales como fructosa, glucosa, arabinosa y maltosa en, por ejemplo, de 1 a 55% en peso. Los agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales de los mismos tales como ácido etilendiaminotetraacético de calcio disódico (edetato de calcio disódico) y ácido etilendiaminotetraacético tetrasódico (edetato tetrasódico) en, por ejemplo, 0.005 a 0.1% en peso, y citrato de sodio a, por ejemplo, 0.3 a 2% en peso.

Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí son estables. Por ejemplo, la cantidad de degradantes del compuesto de fórmula I en las formulaciones de la invención es típicamente menos de 10% en peso con base en el peso total de la formulación después del almacenamiento de la formulación durante tres meses a 40°C y 75% humedad ambiente. En algunas realizaciones, la cantidad de degradantes es menos de 8%, menos de 5%, menos de 4%, menos de 3%, menos de 2% o incluso menos de 1% en peso con base en el peso total de la formulación después del almacenamiento de la formulación durante tres meses a 40°C y 75% de humedad ambiente.

La invención también provee contenedores de empaque farmacéuticos. En una realización, un contenedor de empaque incluye un recipiente de almacenamiento que comprende dos o más cápsulas o tabletas, las cápsulas o tabletas que comprenden aquí la formulación farmacéutica de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones una pluralidad de las cápsulas o tabletas comprenden la formulación farmacéutica de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, el recipiente de almacenamiento comprende polietileno de alta densidad (HDPE). En algunas de tales realizaciones, el recipiente de almacenamiento incluye una bobina de rayón o algodón y en algunas realizaciones incluye un sello de inducción de calor. En otras realizaciones, el recipiente de almacenamiento comprende polietileno de alta densidad sin una bobina de rayón, pero con un sello de inducción de calor. En otras realizaciones, la invención provee un contenedor de empaque farmacéutico que incluye un empaque blíster tal como un empaque blíster de Al-Al, o un empaque de polivinil cloruro (PVC), o un empaque de polivinilideno cloruro (PVDC), o un empaque de Aclar®. El empaque blíster comprende al menos una cápsula o tableta que incluye una formulación farmacéutica de cualquiera de las realizaciones descritas aquí.

En otros aspectos, la invención puede proveer para el recubrimiento de una tableta o cápsula de la presente invención con un material de recubrimiento tal como azúcar, polímero de celulosa, polímero de polimetacrilato. Agentes de recubrimiento de polímero de celulosa a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, y etilcelulosa. Agentes de recubrimiento de polímero de polimetacrilato adecuados incluyen, pero no se limitan a copolímeros de ácido metacrílico tales como poli(ácido metacrílico- metacrilato de metilo) y poli(ácido metacrílico-acrilato de etilo); copolímero de metacrilato de amonio tales como poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de trimetilamonio etil metacrilato); y poli (acrilato de etilo-metacrilato de metilo). Otros materiales de recubrimiento que se pueden usar incluyen los vendidos bajo los nombres comerciales Opadry®, Surelease®, Aquacoat®, y Eudragit®. Otro aspecto de la invención puede incluir el recubrimiento de una tableta con gelatina o encapsular una tableta dentro de una envoltura de gelatina.

En otros aspectos, la invención provee el material de revestimiento para contener un agente colorante farmacéuticamente aceptable, En aún otro aspecto de la invención, el material de recubrimiento puede contener un opacificante farmacéuticamente aceptable. Opacificantes adecuados pueden incluir dióxido de titanio o talco.

5 En un aspecto, la invención provee un método para producir una formulación farmacéutica. El método incluye: (a) combinar una primera mezcla para proveer una primera mezcla combinada, la primera mezcla que comprende: (i) un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, y (ii) al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de celulosa; lactosa, almidón, o una mezcla de los mismos; povidona; dióxido de silicio o talco; un lubricante farmacéuticamente aceptable; y un ingrediente seleccionado de crospovidona, croscarmelosa sódica; o glicolato de almidón de sodio. En algunas de tales realizaciones, el compuesto de fórmula I se mezcla con (i) celulosa; (ii) dióxido de silicio; y (iii) un ingrediente seleccionado de crospovidona, almidón, o lactosa. El método puede incluir además (b) mezclando ácido esteárico, una sal de ácido esteárico, o una mezcla de los mismos con la primera mezcla combinada para proveer una segunda mezcla combinada, y/o (c) formar al menos una cápsula o al menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

15 En otro aspecto, la invención provee un método para producir una formulación farmacéutica. El método incluye: (a) combinar una mezcla de ingredientes para proveer una primera mezcla combinada. La primera mezcla combinada incluye: i) un compuesto de fórmula I, un tautómero del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o una mezcla de los mismos, (ii) al menos un ingrediente seleccionado del grupo que consiste de celulosa; almidón; lactosa; y povidona; (iii) al menos un ingrediente seleccionado de grupo que consiste de crospovidona; croscarmelosa sódica; y glicolato de almidón de sodio; un fluido de granulación seleccionado del grupo que consiste de ácido acuoso; alcohol; alcohol acuoso, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los mismos. Por ejemplo, el fluido de granulación del método puede ser agua o ácido clorhídrico acuoso. El método también incluye (b) eliminar el fluido de granulación, por ejemplo, por secado. El método también incluye (c) producir una segunda mezcla combinada mediante la mezcla de la primera mezcla combinada con al menos un ingrediente adicional seleccionado del grupo que consiste de: (i) crospovidona, croscarmelosa sódica, o glicolato de almidón de sodio; (ii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y (iii) dióxido de silicio o talco. Las etapas (a), (b) y (c) puede realizarse secuencial o simultáneamente, o la etapa (c) puede llevarse a cabo antes de la etapa (b). El método también puede incluir (d) formar al menos una cápsula o por lo menos una tableta a partir de la segunda mezcla combinada.

30 Los métodos para producir las formaciones farmacéuticas divulgadas aquí pueden incluir el uso de diversos equipos bien conocidos por los expertos en la técnica. El equipo adecuado incluye un granulador de lecho fluidizado equipado con un aspersor de fondo, un aspersor superior, o un mecanismo de aspersión tangencial; un granulador de alto esfuerzo cortante; un granulador de bajo esfuerzo cortante; un compactador de rodillos; un medidor; un agente de relleno de la cápsula, y/o una prensa de tabletas. Así, por ejemplo, granuladores de lecho fluido que se pueden utilizar son los disponibles de Niro Pharma Systems tales como Sirocco®, Multi-processor®, MP-Micro®, STREA-1®, MP-1 Multiprocessor®, así como el granulador/secador/recubridor de lecho fluido disponible de Glatt; granuladores de alto esfuerzo cortante disponibles de Niro Pharma Systems tales como el Collette Gral®, el UltimaGral®, el PMA Pharma Matrix®, disponibles de Bohle tales como el mini granulador Bohle, y disponibles de Glatt Air Techniques tales como el Granulador Vertical Glatt-Powrex; granuladores de bajo esfuerzo cortante tales como el Mezclador en V y el mezclador/granulador Hobart; y el compactador de rodillos disponible de Fitzpatrick Chilsonators, los Micro-, Mini-, y Macro-pactors de Gerteis, y el Compactador de Rodillo Vector TFC; equipo de dimensionamiento está disponible como el Quadro de Comil, el molino de Martillo de Fitzpatrick Chilsonators y un oscilador disponible de varios proveedores; agentes de relleno de cápsula de MG2 (MG), Bosch (GKF), y IMA (Zanasi); y/o una prensa de tabletas tales como las de Manesty, Fette, y Courtoy

45 En algunas realizaciones del método, la masa total del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, la sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, o la mezcla de los mismos en la cápsula o tableta varía desde 25 mg hasta 500 mg.

50 En algunas realizaciones, la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I. En otras realizaciones, la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 10% hasta 50% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, o en una cantidad que varía desde 30% hasta 40% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.

55 En algunas realizaciones del método para la producción de una formulación farmacéutica, la celulosa es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el almidón es almidón pregelatinizado.

En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 10% hasta 70% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En algunas de tales realizaciones, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 50% en peso con

- base en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 6% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En algunas realizaciones, la segunda mezcla combinada comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 50% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la segunda mezcla combinada comprende almidón o lactosa en una cantidad que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende el almidón en una cantidad que varía desde 20% hasta 40% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.
- En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otras realizaciones, el dióxido de silicio está presente en cantidades que varían desde 0.2% hasta 5%, desde 0.4% hasta 4%, desde 0.5% hasta 2%, desde 0.75% hasta 1.25%, o desde 0.8% hasta 1.2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende una sal de ácido esteárico tal como estearato de magnesio. Por ejemplo, en algunos métodos el estearato de magnesio está presente en una cantidad que varía desde 0.1 % hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otras realizaciones, el estearato está presente en cantidades que varían desde 0.2% hasta 5%, desde 0.4% hasta 4%, desde 0.5% hasta 1.5%, desde 0.75% hasta 1.25%, o desde 0.8% hasta 1.2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En algunas realizaciones, el estearato está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % o 1 % en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- En algunos métodos, la segunda mezcla combinada comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 50% hasta 80% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, en una cantidad que varía desde 55% hasta 75% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, o en una cantidad que varía desde 60% hasta 70% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- En algunos de dichos métodos, el dióxido de silicio está presente en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otros de tales métodos la celulosa está presente en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% del peso total de la segunda mezcla combinada. En aún otros tales métodos el estearato de magnesio está presente en una cantidad que varía desde 0.1 % hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otros de tales métodos la segunda mezcla combinada incluye además crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 6% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada. En otras de tales realizaciones de los métodos, la segunda mezcla combinada comprende dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.5% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% del peso total de la segunda mezcla combinada, el estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.5% hasta 2% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada, y la crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 4% en peso con base en el peso total de la segunda mezcla combinada.
- La invención también provee un método para tratar el cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto. Los métodos incluyen la administración de la formulación de acuerdo con cualquiera de las realizaciones para el sujeto. En algunas de tales realizaciones, la formulación comprende una cápsula o tableta. Sujetos adecuados incluyen mamíferos tales como ratas, ratones, monos y otros primates, perros, gatos, ganado, caballos, cerdos, ovejas y similares. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano, y en algunas de tales realizaciones es un paciente de cáncer humano. En algunas realizaciones, la formulación es administrada por vía oral como una cápsula o tableta a un paciente tal como un paciente de cáncer humano.
- La formulación puede ser administrada en una cantidad suficiente para proveer una C_{max} de aproximadamente 20 a 4000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 40 a 8000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es suficiente para proveer una C_{max} de aproximadamente 35 a 2000 ng/mL en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 70 a 4000 ng/mL en la sangre del sujeto, una C_{max} de aproximadamente 50 a 500 ng/mL en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 100 a 1000 ng/mL en la sangre del sujeto, una C_{max} de aproximadamente 50 a 250 ng/mL en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 100 a 500 ng/mL en la sangre del sujeto, una C_{max} de aproximadamente 75 a 150 ng/mL en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 150 a 300 ng/mL en la sangre del sujeto, una C_{max} de aproximadamente 100 a 2000 ng/mL en el

plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 200 a 4000 ng/mL en la sangre del sujeto, o una C_{max} de 100 a 1000 ng/mL en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 200 a 2000 ng/mL en la sangre del sujeto.

- 5 La formulación también puede administrarse en una cantidad suficiente para proveer aproximadamente 10 a 2,000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o de aproximadamente 20 a 4,000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración. En algunas realizaciones, la cantidad administrada es suficiente para proveer aproximadamente 20 a 1,000 ng/mL en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o de aproximadamente 40 a 2,000 ng/mL en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, de aproximadamente 40 a 500 ng/mL en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o de aproximadamente 80 a 1,000 ng/mL en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o de aproximadamente 40 a 250 ng/mL en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o de aproximadamente 80 a 500 ng/mL en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración.
- 10
- 15 La formulación puede sin embargo también ser administrada en una cantidad suficiente para proveer un AUC de aproximadamente 500 a 60,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o aproximadamente 750 a 120,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto. En otras de tales realizaciones, la cantidad administrada es suficiente para proveer un AUC de aproximadamente 1,000 a 30,000 ng*h/mL en el plasma del sujeto o alrededor de 1,500 a 60,000 ng*h/mL en la sangre del sujeto. En otras de tales realizaciones, el AUC es aproximadamente 2,000 a 15,000 ng*h/mL en el plasma del sujeto o aproximadamente 3,000 a 30,000 ng*h/mL en la sangre del sujeto.
- 20

Las formulaciones de la invención pueden estar en una cápsula o tableta suficiente para proveer al menos uno de

- 25 (a) una C_{max} de aproximadamente 20 a 4000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma de un sujeto o una C_{max} de aproximadamente 40 a 8000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto después de la administración al sujeto,
- 30 (b) aproximadamente de 10 a 2,000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma de un sujeto 24 horas después de la administración o aproximadamente 20 a 4,000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración al sujeto, o
- 35 (c) un AUC de aproximadamente 500 a 60,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma de un sujeto o aproximadamente 750 a 120,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto después de la administración al sujeto.
- 40 Las formulaciones también pueden estar en una cápsula o tableta suficiente para proveer al menos uno de
- 45 (a) una C_{max} de aproximadamente 50 a 500 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 100 a 1000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto después de la administración,
- 50 (b) aproximadamente de 20 a 1,000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico de la tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o aproximadamente 40 a 2,000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o
- 55 (c) un AUC de aproximadamente 1,000 a 30,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o aproximadamente de 1,500 a 60,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto después de la administración.

Las formulaciones pueden estar aún más en una cápsula o tableta suficiente para proveer al menos uno de

- 5 (a) una C_{max} de aproximadamente 50 a 250 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico de la tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 100 a 500 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto después de la administración,
- 10 (b) aproximadamente 40 a 500 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o aproximadamente 80 a 1000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración, o
- 15 (c) un AUC de aproximadamente 2,000 a 15,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o aproximadamente 3,000 a 30,000 ng*h/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto después de la administración.

Las formulaciones pueden también todavía estar en una cápsula o comprimido suficientes para proveer al menos uno de

- 20 (a) una C_{max} de aproximadamente 75 a 150 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 150 a 300 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto después de la administración, o
- 25 (b) aproximadamente 40 a 250 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto 24 horas después de la administración o aproximadamente 80 a 500 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto 24 horas después de la administración.
- 30 En algunas realizaciones, cada dosis unitaria de la formulación es suficiente para proveer una C_{max} de aproximadamente 100 a 2000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 200 a 4000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en la sangre del sujeto; o una
- 35 C_{max} de 100 a 1000 ng/mL del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos en el plasma del sujeto o una C_{max} de aproximadamente 200 a 2000 ng/mL del compuesto en la sangre del sujeto después de la administración.

En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, la formulación es administrada una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces al día.

- 40 La cantidad administrada al sujeto del compuesto de fórmula I, el tautómero del compuesto, la sal de ácido láctico del compuesto, la sal de ácido láctico del tautómero, o la mezcla de los mismos puede variar entre 0.25 hasta 30 mg/kg de peso corporal del sujeto. En otras realizaciones, la cantidad administrada al sujeto puede variar desde aproximadamente 25 hasta 1500 mg/sujeto por día, desde aproximadamente 100 hasta 1000 mg/sujeto por día, o desde aproximadamente 200 a 500 mg/ sujeto por día.

- 45 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, el cáncer a ser tratado es seleccionado de cáncer de próstata, colorrectal, de seno, mieloma múltiple, pancreático, carcinoma de células pequeñas, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, enfermedad mieloproliferativa, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón de células pequeñas, leucemia linfóide crónica, sarcoma, melanoma, linfoma, tiroides, neuroendocrino, de células renales, gástrico, estromal gastrointestinal, glioma, cerebro, mieloma múltiple refractario, o de vejiga. En algunas realizaciones, el cáncer ha hecho metástasis.

- 50 En algunas realizaciones del método para el tratamiento de cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto, el método incluye además la administración de la formulación como parte de un ciclo de tratamiento, en donde el ciclo de tratamiento comprende la administración de la formulación diariamente durante 7, 14, 21, o 28 días, seguido por 7 o 14 días sin administración de la formulación. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento comprende la administración de la cantidad del compuesto diariamente durante 7 días, seguido por 7 días sin

administración del compuesto. En algunas de tales realizaciones, el ciclo de tratamiento es repetido una o más veces.

5 Se pueden incluir en las formulaciones de la presente invención ingredientes además de los descritos aquí. Tales ingredientes adicionales o alternativos se describen, por ejemplo, en "Remington Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), que se incorpora aquí por referencia. Tales ingredientes adicionales o alternativos incluyen, pero no se limitan a: metilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, etilcelulosa, laurilsulfato de sodio, CAB-O-SIL, Avicel PH, poli(etil acrilato metil metacrilato), copolímeros de ácido metacrílico tales como, pero no limitados a, poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), y copolímeros de aminometacrilato tales como, pero no limitados a, poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de trimetilamonioetil metacrilato).

10 Las formulaciones de la invención pueden ser diseñadas para ser de acción corta, de liberación rápida, de acción prolongada, y de liberación sostenida. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden ser formuladas para liberación controlada o para liberación lenta.

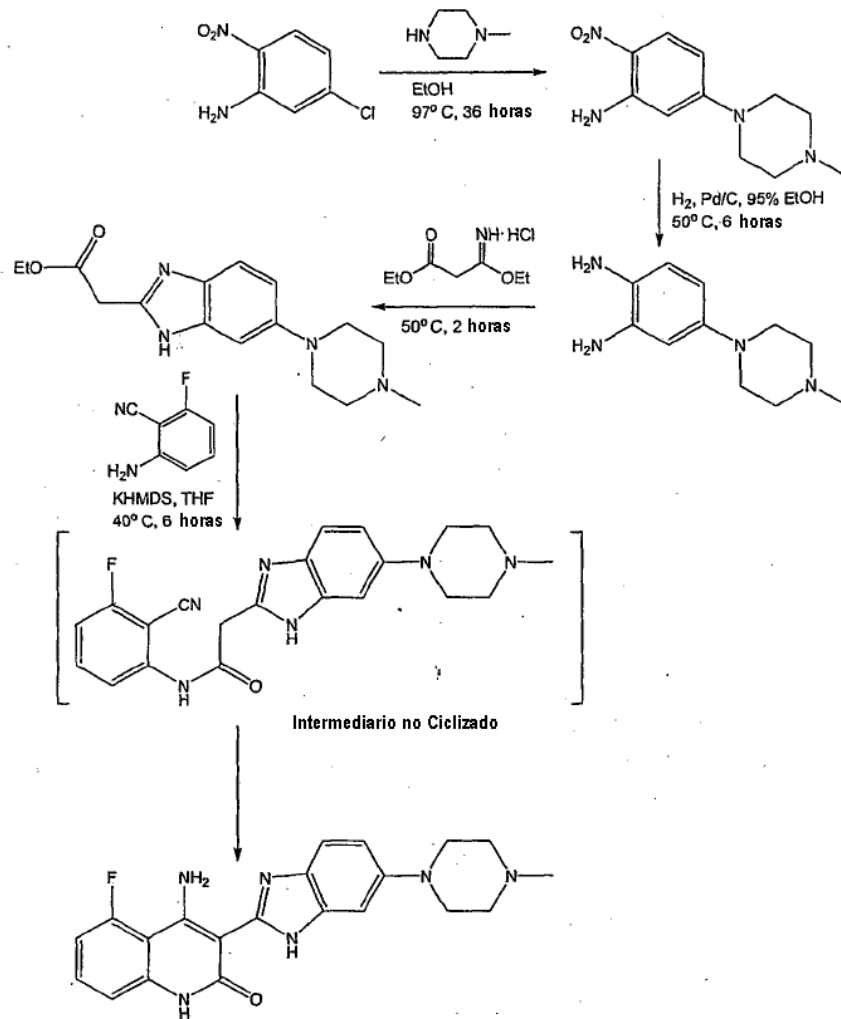
15 Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a aquella cantidad del compuesto que da como resultado una mejora de los síntomas. Las dosificaciones específicas pueden ser ajustadas dependiendo de las condiciones de la enfermedad, la edad, peso corporal, condiciones generales de salud, el sexo, la dieta del sujeto, intervalos de dosis, vías de administración, ratas de excreción y combinaciones de fármacos. Cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contienen cantidades efectivas están bien dentro de los límites de la experimentación de rutina y por lo tanto, bien dentro del alcance de la presente invención. Una dosis terapéuticamente efectiva puede variar dependiendo de la vía de administración y forma de dosificación. El compuesto o compuestos preferidos de la presente invención es una formulación que exhibe un elevado índice terapéutico. El índice terapéutico es la relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos que pueden ser expresados como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. La LD₅₀ es la dosis letal para el 50% de la población y la ED₅₀ es la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población. La LD₅₀ y ED₅₀ son determinadas mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células animales o animales experimentales.

20 Un trastorno de RTK, o enfermedad mediada por RTK, la cual puede ser tratada por los métodos provistos, incluyen cualquier trastorno biológico o enfermedad en la que está implicada una RTK, o en la cual la inhibición de RTK potencializa una ruta bioquímica que es defectuosa en el estado del trastorno o la enfermedad. Ejemplos de tales enfermedades son cánceres como el de próstata, colorrectal, de seno, mieloma múltiple, pancreático, carcinoma de células pequeñas, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, o enfermedad mieloproliferativa.

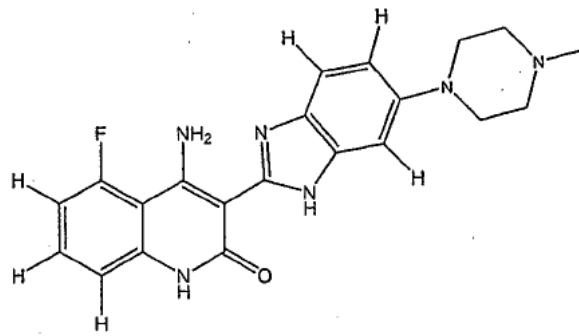
30 El Esquema 1 representa una ruta sintética de ejemplo para la síntesis de un compuesto utilizado en las formulaciones de la presente invención y no debe interpretarse para limitar la invención de ninguna manera.

35 En cualquier formulación, método, o empaque de la presente invención se contempla que cuando las cápsulas se provean de manera tal, las tabletas también se pueden proveer y cuando se proveen de tal manera, las cápsulas también se pueden proveer.

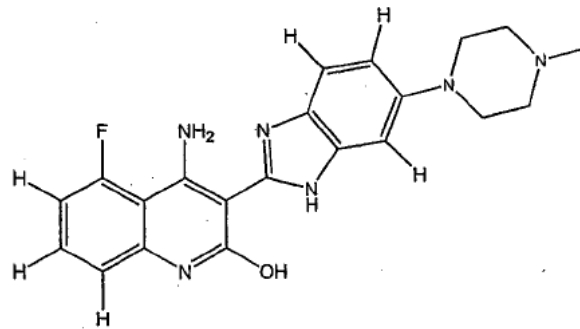
Esquema 1



5 Debe entenderse que los compuestos orgánicos de acuerdo con la invención pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas dentro de especificación sólo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas a la vez, debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada. Por ejemplo, el compuesto que tiene la fórmula I se muestra a continuación con un tautómero, Tautómero la:

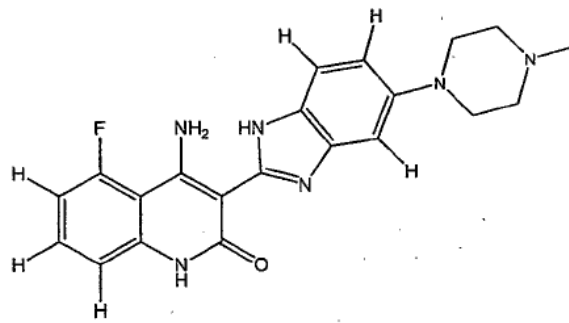


I

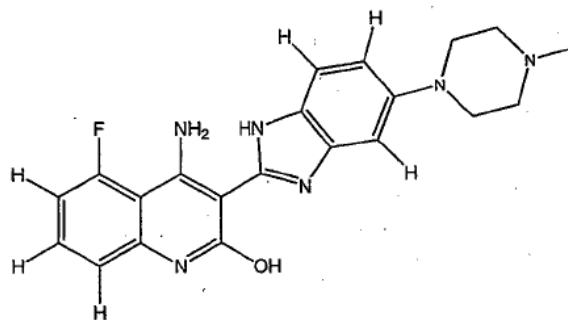


Tautómero Ia

Otros tautómeros del compuesto que tiene la fórmula I, Tautómero Ib y Tautómero Ic, se muestran a continuación:



Tautómero Ib



Tautómero Ic

La presente invención, descrita así en general, será entendida con mayor facilidad con referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas se utilizan en los Ejemplos:

5	EtOH:	Etanol
	H ₂ O:	Agua
	HCl:	Ácido clorhídrico
	HPLC:	Cromatografía Líquida de alto Rendimiento
	KHMDS:	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
10	LiHMDS:	Bis(trimetilsilil)amida de litio
	NaHMDS:	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
	NaOH:	Hidróxido de sodio
	N ₂ :	Nitrógeno
	TBME:	t-Butil metil éter
15	THF:	Tetrahidrofurano

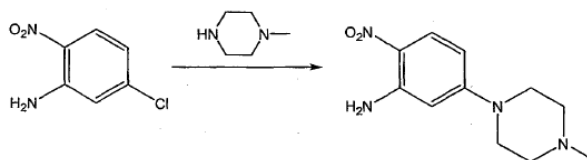
La nomenclatura para los compuestos Ejemplo fue provista utilizando el software ACD Name versión 5.07 (Noviembre 14 de 2001) disponible de Advanced Chemistry Development, Inc., software de marca ChemInnovation NamExpert + Nomenclator™ disponible de ChemInnovation Software, Inc., y AutoNom versión 2.2 disponible en el paquete de software ChemOffice® Ultra versión 7.0 disponible de CambridgeSoft Corporation (Cambridge, MA).
 20 Algunos de los compuestos y materiales de partida fueron nombrados utilizando la nomenclatura estándar de la IUPAC.

Diversos materiales de partida pueden ser obtenidos de fuentes comerciales y preparados mediante métodos conocidos por un experto en la técnica.

Ejemplo 1

25 Síntesis de 5-(4-Metil-piperazin-1-Il)-2-nitroanilina

Procedimiento A



30 Se colocaron 5-Cloro-2-nitroanilina (500 g, 2.898 mol) y 1-metil piperazina (871 g, 8.693 mol) en un matraz de 2000 mL dotado con un condensador y se purgó con N₂. El matraz se colocó en un baño de aceite a 100°C y se calienta hasta que la 5-cloro-2-nitroanilina reaccionó completamente (típicamente durante la noche) como se determina por HPLC. Después de que la HPLC confirmó la desaparición de la 5-cloro-2-nitroanilina, la mezcla de reacción se vertió directamente (todavía caliente) en 2500 mL de agua a temperatura ambiente con agitación mecánica. La mezcla resultante se agitó hasta que alcanzó la temperatura ambiente y luego se filtró. El sólido amarillo así obtenido se agregó a 1000 mL de agua y se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró, y el sólido resultante se lavó con TBME (500 mL, 2X) y entonces se secó bajo vacío durante una hora utilizando un dique de goma. El sólido resultante se transfirió a una bandeja de secado y se secó en un horno de vacío a 50°C a un peso constante para
 35 obtener 670 g (97.8%) del compuesto del título como un polvo amarillo.

Procedimiento B

Se agregó 5-Cloro-2-nitroanilina (308.2 g, 1.79 mol) a un matraz de fondo redondo de 5000 mL de 4 bocas dotado con un agitador en la parte superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, y sonda de termómetro. El matraz se purgó entonces con N₂. Se agregaron 1-metilpiperazina (758.1 g, 840 mL, 7.57 mol) y etanol de prueba 200 (508 mL) al matraz de reacción con agitación. El matraz se purgó de nuevo con N₂, y la reacción se mantuvo bajo N₂. El matraz se calentó en un manto calefactor a una temperatura interna de 97°C (+/- 5°C) y se mantuvo a esa temperatura hasta que la reacción se completó (típicamente aproximadamente 40 horas) tal como se determinó por HPLC. Después de que la reacción se completó, el calentamiento fue discontinuado y la reacción fue enfriada a una temperatura interna de aproximadamente 20°C a 25°C con agitación, y la reacción fue agitada durante 2 a 3 horas. Se agregaron cristales de siembra (0.20 g, 0.85 mmol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina a la mezcla de reacción a menos que ya hubiera ocurrido la precipitación. Se agregó agua (2,450 mL) a la mezcla de reacción agitada durante un período de aproximadamente una hora mientras la temperatura interna se mantuvo a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a 30°C. Después de que se completó la adición de agua, la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente una hora a una temperatura de 20°C a 30°C. La mezcla resultante entonces se filtró, y el matraz y la torta de filtro se lavaron con agua (3 x 2.56 L). El producto sólido de color amarillo de oro se secó hasta un peso constante de 416 g (rendimiento 98.6%) bajo vacío a aproximadamente 50°C en un horno de vacío.

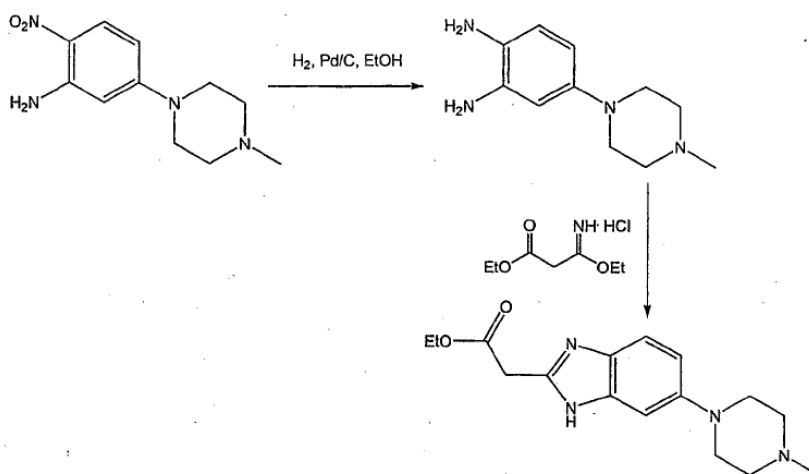
Procedimiento C

Se agregó 5-Cloro-2-nitroanilina (401 g, 2.32 mol) a un matraz de fondo redondo de 12 L de 4 bocas dotado con un agitador superior, condensador, entrada de gas, embudo de adición, sonda de termómetro. El matraz se purgó entonces con N₂. Se agregaron 1-Metilpiperazina (977 g, 1.08 L, 9.75 mol) y etanol al 100% (650 mL) al matraz de reacción con agitación. El matraz se purgó de nuevo con N₂, y la reacción se mantuvo bajo N₂. El matraz se calentó en un manto calefactor a una temperatura interna de 97°C (+/- 5°C) y se mantuvo a esa temperatura hasta que la reacción se completó (típicamente alrededor de 40 horas) tal como se determinó por HPLC. Después de que la reacción se completó, se discontinuó el calentamiento y la reacción se enfrió a una temperatura interna de aproximadamente 80°C con agitación, y se agregó agua (3.15 L) a la mezcla a través de un embudo de adición durante el período de 1 hora mientras que la temperatura interna se mantuvo a 82°C (+/- 3°C). Después de que se completó la adición de agua, se discontinuó el calentamiento y la mezcla de reacción se dejó enfriar durante un período de no menos de 4 horas a una temperatura interna de 20-25°C. La mezcla de reacción se agitó entonces durante una hora adicional a una temperatura interna de 20-30°C. La mezcla resultante se filtró entonces, y el matraz y la torta de filtro se lavaron con agua (1 x 1 L), etanol al 50% (1 x 1 L), y etanol al 95% (1 x 1 L). El producto sólido de color amarillo oro se colocó en una bandeja de secado y se secó hasta un peso constante de 546 g (rendimiento del 99%) bajo vacío a aproximadamente 50°C en un horno de vacío.

Ejemplo 2

Síntesis de etil éster del ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético

Procedimiento A



Un matraz de 4 bocas de 5000 mL, fue dotado con un agitador, termómetro, condensador, y entrada/salida de gas. El matraz equipado fue cargado con 265.7 g (1.12 mol, 1.0 eq) de 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina y 2125 mL de EtOH de prueba 200. La solución resultante se purgó con N₂ durante 15 minutos. A continuación, se agregó 20.0 g de 5% de Pd/C (H₂O al 50% p/p). La reacción se agitó vigorosamente a 40-50°C (temperatura interna), mientras se

burbujeó H₂ a través de la mezcla. La reacción se controló cada hora para la desaparición de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina por HPLC. El tiempo de reacción típico fue de 6 horas.

Después de que toda la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina había desaparecido de la reacción, la solución se purgó con N₂ durante 15 minutos. A continuación, se agregó 440.0 g (2.25 mol) de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo como un sólido. La reacción se agitó a 40-50°C (temperatura interna) hasta que la reacción se completó. La reacción se monitoreó siguiendo la desaparición del compuesto diamino mediante HPLC. El tiempo de reacción típico fue de 1-2 horas. Después de que se completó la reacción, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un paño de material filtrante de Celita. El material de filtración de Celita se lavó con EtOH absoluto (2 x 250 mL), y el filtrado se concentró bajo presión reducida proveyendo un aceite de color marrón/naranja espeso. El aceite resultante fue tomado en 850 mL de una solución de HCl al 0.37%. NaOH sólido (25 g) se agregó entonces en una porción, y formó un precipitado. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y entonces se filtró. El sólido se lavó con H₂O (2 x 400 mL) y se secó a 50°C en un horno de vacío proveyendo 251.7 g (74.1 %) de etil éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acético como un polvo de color amarillo pálido.

Procedimiento B

Un matraz de 4 bocas con camisa, de 5000 mL se dotó con un agitador mecánico, condensador, sonda de temperatura, entrada de gas, y burbujeador de aceite. El matraz equipado se cargó con 300 g (1.27 mol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina y 2400 mL de EtOH de prueba 200 (La reacción se puede y se ha llevado a cabo con etanol al 95% y no es necesario el uso de etanol de prueba 200 para esta reacción. La solución resultante se agitó y se purgó con N₂ durante 15 minutos. A continuación, se agregó 22.7 g de 5% de Pd/C (H₂O al 50% de p/p) al matraz de reacción. El recipiente de reacción se purgó con N₂ durante 15 minutos. Después de purgar con N₂, el recipiente de reacción se purgó con H₂ manteniendo un flujo lento, pero constante de H₂ a través del matraz. La reacción se agitó a 45-55°C (temperatura interna), mientras que se burbujeeó H₂ a través de la mezcla hasta que la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina se consumió completamente tal como se determinó por HPLC. El tiempo de reacción típico fue de 6 horas.

Después de que toda la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-nitroanilina había desaparecido de la reacción, la solución se purgó con N₂ durante 15 minutos. El intermediario de diamina es sensible al aire por lo que se tuvo cuidado de evitar la exposición al aire. Se agregó 500 g (2.56 moles) de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo a la mezcla de reacción durante un período de aproximadamente 30 minutos. La reacción se agitó a 45-55°C (temperatura interna) bajo N₂ hasta que la diamina se consumió completamente según se determinó por HPLC. El tiempo de reacción típico fue de aproximadamente 2 horas. Después de que la reacción se completó, la reacción se filtró mientras estaba caliente a través de un paño de Celita. El matraz de reacción y la Celita se lavaron entonces con EtOH de prueba 200 (3 x 285 mL). Los filtrados se combinaron en un matraz de 5000 mL, y aproximadamente 3300 mL de etanol se eliminó bajo vacío produciendo un aceite naranja. Se agregaron agua (530 mL) y luego HCl 1 M (350 mL) al aceite resultante, y la mezcla resultante se agitó. La solución resultante se agitó vigorosamente mientras que se agregó NaOH al 30% (200 mL) durante un periodo de aproximadamente 20 minutos manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 25-30°C mientras que el pH se llevó hasta entre 9 y 10. La suspensión resultante se agitó durante aproximadamente 4 horas mientras se mantenía la temperatura interna a aproximadamente 20-25°C. La mezcla resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó con H₂O (3 x 300 mL). El sólido recogido se secó hasta un peso constante a 50°C bajo vacío en un horno de vacío proveyendo 345.9 g (90.1%) de etil éster del ácido [6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acético como un polvo de color amarillo pálido. En un procedimiento alternativo de manipulación, los filtrados se combinaron y el etanol se eliminó bajo vacío hasta que al menos aproximadamente el 90% había sido eliminado. Luego se agregó agua a un pH neutro al aceite resultante, y la solución se enfrió a aproximadamente 0°C. A continuación, una solución de NaOH acuosa al 20% se agregó lentamente con agitación rápida para llevar el pH hasta 9.2 (leer con medidor de pH). Luego, la mezcla resultante se filtró y se secó como se describió anteriormente. El procedimiento de manipulación alternativo proveyó el producto de color bronce claro a amarillo claro en rendimientos de hasta 97%.

Ejemplo 3

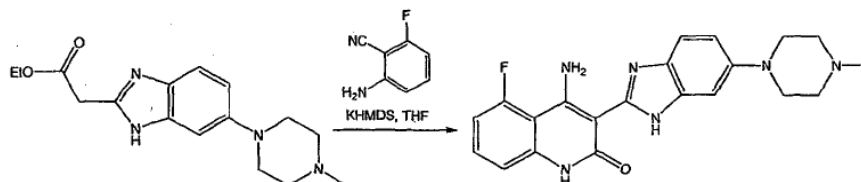
Método para reducir el contenido de agua de etil éster del ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-acético

Etil éster del ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético (120.7 gramos) que había sido previamente manipulado y secado hasta un contenido de agua de aproximadamente H₂O al 8-9% se colocó en un matraz de fondo redondo de 2000 mL y se disolvió en etanol absoluto (500 mL). La solución de color ámbar se concentró hasta que se eliminó un aceite espeso usando un evaporador rotatorio con calentamiento hasta que se eliminó todo el disolvente. El procedimiento se repitió dos veces más. El aceite espeso así obtenida se dejó en el matraz y se colocó en un horno de vacío calentado a 50°C durante la noche. Los resultados de los análisis de Karl Fisher indicaron un contenido de agua de 5.25%. El contenido de agua disminuido obtenido por este método proveyó rendimientos incrementados en el procedimiento del Ejemplo 4. Otros solventes tales como tolueno y THF pueden ser utilizados en lugar del etanol para este proceso de secado.

Ejemplo 4

Síntesis de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Procedimiento A



- 5 Se disolvió etil éster del ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético (250 g, 820 mmol) (se secó con etanol como se describió anteriormente) en THF (3800 mL) en un matraz de 5000 mL dotado con un condensador, agitador mecánico, sonda de temperatura, y se purgó con argón. Se agregó 2-Amino-6-fluoro-benzonitrilo (95.3 g, 700 mmol) a la solución, y la temperatura interna se elevó a 40°C. Cuando todos los sólidos se habían disuelto y la temperatura de la solución había alcanzado los 40°C, se agregó KHMDS sólido (376.2 g, 1.890 mmol) durante un período de 5 minutos. Cuando la adición de la base de potasio se completó, se obtuvo una solución de color amarillo heterogénea, y la temperatura interna había aumentado a 62°C. Después de un período de 60 minutos, la temperatura interna disminuyó de nuevo hasta 40°C, y se determinó que la reacción era completa por HPLC (no estaba presente material de partida o intermediario no ciclizado). La mezcla de reacción espesa se detuvo vertiéndola en H₂O (6000 mL) y agitando la mezcla resultante hasta que se había alcanzado la temperatura ambiente. La mezcla fue entonces filtrada, y el paño del filtro se lavó con agua (1000 mL 2X). El sólido amarillo brillante se colocó en una bandeja de secado y se secó en un horno de vacío a 50°C durante la noche proveyendo 155.3 g (47.9%) de la deseada 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

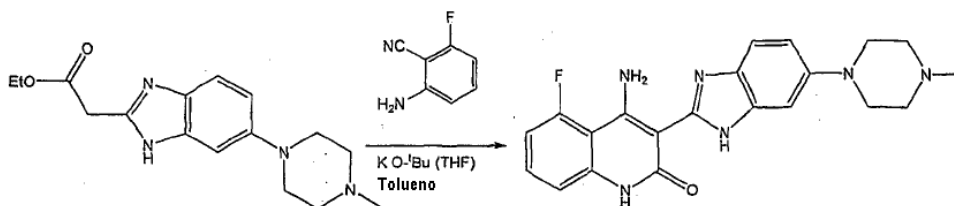
Procedimiento B

- 20 Un matraz con camisa de 4 bocas, de 5000 mL fue equipado con un aparato de destilación, una sonda de temperatura, una entrada de gas de N₂, un embudo de adición, y un agitador mecánico. Se cargó etil éster del ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético (173.0 g, 570 mmol) en el reactor, y el reactor se purgó con N₂ durante 15 minutos. Luego se cargó THF seco (2600 mL) en el matraz con agitación. Después de que todo el sólido se había disuelto, el solvente se eliminó por destilación (vacío o atmosférica (la temperatura más elevada ayuda a eliminar el agua) utilizando calor según sea necesario. Después de que 1000 mL del solvente se habían eliminado, la destilación se detuvo y la reacción se purgó con N₂. Se agregó entonces 1000 mL de THF seco al recipiente de reacción, y cuando se disolvió todo el sólido, la destilación (vacío o atmosférica) se llevó a cabo de nuevo hasta que otros 1000 mL del solvente se habían eliminado. Este proceso de adición de THF seco y la eliminación del solvente se repitió al menos 4 veces (en la cuarta destilación, 60% del solvente es eliminado en lugar de sólo 40% tal como en las primeras 3 destilaciones) después de lo cual se retiró una muestra de 1 mL para análisis de Karl Fischer para determinar el contenido de agua. Si el análisis mostró que la muestra contenía menos de 0.20% de agua, entonces se continuó la reacción tal como se describe en el párrafo siguiente. Sin embargo, si el análisis mostró más de 0.20% de agua, entonces se continuó el proceso de secado descrito anteriormente hasta que se logró un contenido de agua de menos de 0.20%.

- 35 Después de que se logró un contenido de agua de menos de o aproximadamente 0.20% utilizando el procedimiento descrito en el párrafo anterior, el aparato de destilación se reemplazó por un condensador de reflujo, y la reacción se cargó con 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo (66.2 g, 470 mmol) (en algunos procedimientos es utilizado 0.95 equivalentes). La reacción se calentó entonces a una temperatura interna de 38-42°C. Cuando la temperatura interna había alcanzado 38-42°C, se agregó solución de KHMDS (1.313 g, 1.32 mol, KHMDS al 20% en THF) a la reacción a través el embudo de adición durante un periodo de 5 minutos manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 38-50°C durante la adición. Cuando la adición de la base de potasio se completó, la reacción se agitó durante 3.5 a 4.5 horas (en algunos ejemplos es agitada durante 30 a 60 minutos y la reacción se puede completar dentro de ese tiempo) mientras se mantenía la temperatura interna de 38 a 42°C. Una muestra de la reacción fue luego removida y analizada por HPLC. Si la reacción no se completó, se agregó solución de KHMDS adicional al matraz durante un período de 5 minutos y la reacción se agitó a 38-42°C durante 45-60 minutos (la cantidad de solución de KHMDS agregada se determinó por lo siguiente: Si la relación de IPC es < 3.50, entonces, se agregaron 125 mL; si 10.0 ≥ relación IPC ≥ 3.50, entonces se agregó 56 mL; si 20.0 ≥ relación IPC ≥ 10, entonces se agregaron 30 mL. La relación de IPC es igual al área que corresponde a 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona dividida por el área que corresponde al intermediario no ciclizado). Una vez que la reacción se completó (relación de IPC > 20), el reactor se enfrió a una temperatura interna de 25-30°C, y se cargó agua (350 mL) en el reactor durante un periodo de 15 minutos mientras que se mantenía la temperatura interna a 25-35°C (en una alternativa, la reacción es llevada a cabo a 40°C y se agrega agua al cabo de 5 minutos. La detención más rápida reduce la cantidad de impureza que se forma con el tiempo). El condensador de reflujo fue

entonces sustituido con un aparato de destilación y el solvente fue eliminado por destilación (vacío o atmosférica) usando calor según se requiera. Después de que 1500 mL de solvente habían sido eliminados, la destilación se discontinuó y la reacción se purgó con N₂. Entonces se agregó agua (1660 mL) al matraz de reacción mientras se mantenía la temperatura interna a 20-30°C. La mezcla de reacción se agitó entonces a 20-30°C durante 30 minutos antes de enfriarla a una temperatura interna de 5-10°C y luego agitando durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró, y el matraz y la torta de filtro se lavaron con agua (3 x 650 mL). El sólido así obtenido se secó a un peso constante bajo vacío a 50°C en un horno de vacío para proveer 103.9 g (rendimiento del 42.6%) de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona como un polvo de color amarillo.

Procedimiento C



Se cargaron etil éster del ácido [6-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-acético (608 g, 2.01 mol) (seco) y 2-amino-6-fluoro-benzonitrilo (274 g, 2.01 mol) en un matraz de cuatro bocas, de 12 L, sentado sobre un manto calefactor y dotado con un condensador, agitador mecánico, entrada de gas, y sonda de temperatura. El recipiente de reacción se purgó con N₂, y se cargó tolueno (7.7 L) en la mezcla de reacción mientras se agitaba. El recipiente de reacción se enfrió bajo N₂ y se mantuvo bajo N₂. La temperatura interna de la mezcla se elevó hasta que se logró una temperatura de 63°C (+/- 3°C). La temperatura interna de la mezcla se mantuvo a 63°C (+/- 3°C) mientras que aproximadamente 2.6 L de tolueno fue destilado del matraz bajo presión reducida (380+/- 10 torr, cabeza de destilación t = 40°C (+/- 10°C) (Se utilizó el análisis de Karl Fischer para comprobar el contenido de agua en la mezcla. Si el contenido de agua fue mayor que 0.03%, entonces se agregaron otros 2.6 L de tolueno y la destilación se repitió. Este proceso se repitió hasta que se alcanzó un contenido de agua de menos de 0.03%). Después de que se alcanzó un contenido de agua de menos de 0.03%, se discontinuó el calentamiento; y la reacción se enfrió bajo N₂ a una temperatura interna de 17-19°C. Luego se agregó a la reacción bajo N₂ t-butóxido de potasio en THF (20% en THF; 3.39 kg, t-butóxido de potasio 6.04 moles) a una rata tal que la temperatura interna de la reacción se mantuvo por debajo de 20°C. Después de que se completó la adición del t-butóxido de potasio, la reacción se agitó a una temperatura interna de menos de 20°C durante 30 minutos. La temperatura se elevó entonces a 25°C, y la reacción se agitó durante al menos 1 hora. La temperatura se elevó entonces a 30°C, y la reacción se agitó durante al menos 30 minutos. La reacción se monitoreó entonces para la terminación usando HPLC para verificar por el consumo de los materiales de partida (típicamente en 2-3 horas, se consumieron ambos materiales de partida (menos de 0.5% por % por área de HPLC)). Si la reacción no se completó después de 2 horas, se agregaron otros 0.05 equivalentes de t-butóxido de potasio a la vez, y se completó el proceso hasta que la HPLC mostró que la reacción se completó. Después de que la reacción se completó, se agregaron 650 mL de agua a la mezcla de reacción agitada. La reacción fue entonces calentada a una temperatura interna de 50°C y el THF fue separado por destilación (aproximadamente 3 L por volumen) bajo presión reducida de la mezcla de reacción. Luego se agregó agua (2.6 L) gota a gota a la mezcla de reacción usando un embudo de adición. La mezcla fue entonces enfriada a temperatura ambiente y agitada durante al menos 1 hora. La mezcla fue entonces filtrada, y la torta del filtro se lavó con agua (1.2 L), con etanol al 70% (1.2 L), y con etanol al 95% (1.2 L). El sólido amarillo brillante se colocó en una bandeja de secado y se secó en un horno de vacío a 50°C hasta que se obtuvo un peso constante proveyendo 674 g (85.4%) de la deseada 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

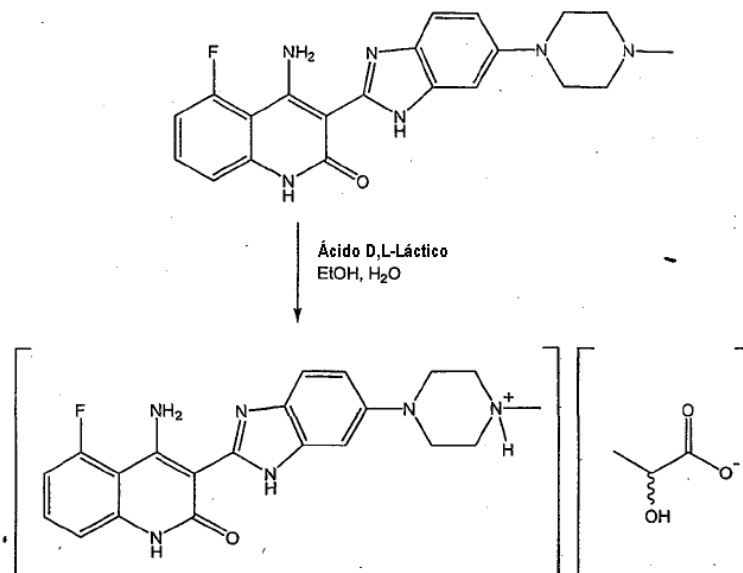
Ejemplo 5

Purificación de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Un matraz de cuatro bocas de 3000 mL equipado con un condensador, sonda de temperatura, entrada de gas de N₂ y un agitador mecánico se colocó en un manto calefactor. El matraz fue entonces cargado con 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (101.0 g, 0.26 moles), y el sólido amarillo se suspendió en etanol al 95% (1.000 mL) y se agitó. En algunos casos se usa una relación de solvente 8:1. La suspensión se calentó luego a reflujo suave (temperatura de aproximadamente 76°C) con agitación durante un período de aproximadamente 1 hora. La reacción se agitó luego durante 45-75 minutos mientras se sometió a reflujo. En este punto, el calor se retiró del matraz y la suspensión se dejó enfriar a una temperatura de 25-30°C. Se filtró entonces la suspensión, y el paño del filtro se lavó con agua (2 x 500 mL). El sólido amarillo se colocó entonces en una bandeja de secado y se secó en un horno de vacío a 50°C hasta que se obtuvo un peso constante (típicamente 16 horas) para obtener 97.2 g (96.2%) del producto purificado como un polvo de color amarillo.

Ejemplo 6

Purificación de sal de ácido láctico de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona



- 5 Un matraz de 4 bocas con camisa, de 3000 mL, se dotó con un condensador, una sonda de temperatura, una entrada de gas de N_2 , y un agitador mecánico. El recipiente de reacción se purgó con N_2 durante al menos 15 minutos y después se cargó con 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 g, 1.23 mol). Una solución de ácido D,L-Láctico (243.3 g, 1.72 mol de monómero, véase el siguiente párrafo) agua (339 mL) y etanol (1211 mL) se preparó y luego se cargó al matraz de reacción. Se inició la agitación a una rata media, y la reacción se calentó a una temperatura interna de 68-72°C. La temperatura interna de la reacción se mantuvo a 68-72°C durante 15-45 minutos y luego se discontinuó el calentamiento. La mezcla resultante se filtró a través de una frita de 10-20 micrones recogiendo el filtrado en un matraz de 12 L. El matraz de 12 L fue equipado con una sonda de temperatura interna, un condensador de reflujo, un embudo de adición, una entrada y una salida de gas, y un agitador en la parte superior. El filtrado fue entonces agitado a una rata media y se calentó a reflujo (temperatura interna de aproximadamente 78°C). Mientras se mantiene un reflujo suave, se cargó etanol (3596 mL) en el matraz durante un período de aproximadamente 20 minutos. El matraz de reacción se enfrió entonces a una temperatura interna que varía desde aproximadamente 64-70°C dentro de 15-25 minutos y esta temperatura fue mantenida durante un período de aproximadamente 30 minutos. El reactor se inspeccionó por cristales. Si los cristales no estaban presentes, entonces se agregaron los cristales de la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona (484 mg, 0.1% en moles) al matraz, y la reacción se agitó a 64-70°C durante 30 minutos antes de inspeccionar de nuevo el matraz en búsqueda de cristales. Una vez que los cristales estaban presentes, se redujo la agitación a una rata baja y la reacción se agitó a 64-70°C durante 90 minutos adicionales. La reacción se enfrió entonces a aproximadamente 0°C durante un período de aproximadamente 2 horas, y la mezcla resultante se filtró a través de un filtro fritado de 25-50 micras. El reactor se lavó con etanol (484 mL) y se agitó hasta que la temperatura interna fue de aproximadamente 0°C. El etanol frío se usó para lavar la torta del filtro, y este procedimiento se repitió 2 veces más. El sólido recogido se secó hasta un peso constante a 50°C bajo vacío en un horno de vacío, produciendo 510.7 g (85,7%) de la sal de ácido láctico amarillo cristalino de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona. Este procedimiento proveyó la Forma A de la sal de ácido láctico del compuesto. Durante el proceso de filtración se utilizaron típicamente un dique de goma o condiciones inertes. Mientras que el sólido seco no parecía ser muy higroscópico, la torta de filtro húmeda tiende a recoger agua y volverse pegajosa. Se tomaron precauciones para evitar la exposición prolongada de la torta de filtro húmeda a la atmósfera.

El ácido láctico comercial generalmente contiene alrededor de 8-12% p/p de agua, y contiene dímeros y trímeros además del ácido láctico monomérico. La relación molar de dímero de ácido láctico a monómero es generalmente de aproximadamente 1.0:4.7. El ácido láctico de grado comercial se puede utilizar en el proceso descrito en el párrafo precedente a medida que la sal de monolactato se precipita preferencialmente desde la mezcla de reacción.

Ejemplo 7

Análisis de Rayos X de la sal de ácido láctico, Forma A

Estudios preliminares de cristalinidad

5 Los análisis preliminares de XRPD (difracción en polvo de rayos X) se llevaron a cabo en un difractómetro en polvo de rayos X Shimadzu XRD-6000 utilizando radiación Cu K α . El instrumento está equipado con un tubo de rayos X de enfoque fino. El voltaje y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. La divergencia y las ranuras de dispersión se fijaron en 1° y la ranura receptora se fijó en 0.15 mm. La radiación difractada se detectó por un detector de centelleo de NaI. Se utilizó un barrido continuo de theta-dos theta a 3°/minuto (0.4 segundos/paso de 0.02°) desde 2.5 hasta 40°C. Se encontró que la sal de ácido láctico de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona exhibe un alto grado de cristalinidad y tiene una difracción en polvo de rayos X distinta.

10 Caracterización de XRPD adicional del ácido láctico de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma A

15 La XRPD se llevó a cabo con un difractómetro de polvo Philips X'Pert (radiación de cobre K α). Se han usado soportes de muestras metálicas de 0.4 o 0.8 mm de profundidad (tipo TTK). Debido a la alta potencia de la sustancia fármaco investigada, los soportes de muestras se cubrieron con una lámina delgada de Kapton después de la preparación en una mesa de flujo laminar. La longitud de onda de la radiación CuK α 1 es 1.54060 Å. El tubo de rayos X se operó a un voltaje de 40 kV, y una corriente de 40 mA. Se aplicaron un tamaño de etapa de 0.02°, y un tiempo de recuento de 2.0 a 2.4 s por etapa. Debido a la densidad del empaque del polvo en el soporte de la muestra, la intensidad registrada puede ser variable, y un pequeño fondo amorfo resultante de la lámina de Kapton es difícil de distinguir de cualquier sustancia fármaco amorfa que pueden estar presentes en una muestra obtenida de un experimento de cristalización.

20 El patrón de la XRPD de la Forma A es provista en la Figura 1. Relativamente prominentes picos de dos theta se observaron a aproximadamente 5.7, aproximadamente 11.3, aproximadamente 12.4, aproximadamente 15.3, aproximadamente 15.9, aproximadamente 17.0, aproximadamente 19.1, aproximadamente 19.7, aproximadamente 20.5, aproximadamente 20.9, aproximadamente 22.8, aproximadamente 23.4, aproximadamente 23.7, aproximadamente 24.7, aproximadamente 25.0, aproximadamente 25.9, aproximadamente 26.9, y aproximadamente 31.2 grados.

Ejemplo 8

Higroscopicidad de la forma A

30 Investigación del ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, Forma A, en un experimento de DVS muestra que por debajo de aproximadamente de humedad relativa del 80% de la Forma A investigado no es higroscópico (véase Tabla 1). Todas las mediciones de DVS se llevaron a cabo a 2.5% cambio de humedad relativa por hora. Sin embargo, la exposición a condiciones de humedad relativa por encima del 90% condujo a una significativa absorción de agua, que no era completamente reversible durante el tiempo de medición aplicado. Todas las mediciones de DVS se llevaron a cabo a un cambio de humedad relativa del 2.5% por hora. Sin embargo, la exposición a condiciones de humedad relativa por encima del 90% condujo a una significativa absorción de agua que no era completamente reversible durante el tiempo de medición aplicado. Adicionalmente, la absorción de agua no fue completa cuando a los 4500 minutos la humedad relativa fue barrida de vuelta de 95% a 50%. Los resultados de la medición de DVS se muestran en las figuras. 2 y 3.

40 Tabla 1. Cambio de peso por humedad inducida en Sales de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

Forma de Sal	Cambio de % en peso inducido por humedad		
	Humedad Relativa del 55%	Humedad Relativa del 85%	Humedad Relativa del 95%
Ensayo de lactato 1	0.61	1.39	12.84
Ensayo de lactato 2	0.13	0.42	2.76

(continuación)

Forma de Sal	Cambio de % en peso inducido por humedad		
	Humedad Relativa del 55%	Humedad Relativa del 85%	Humedad Relativa del 95%
Ensayo de lactato 3	0.08	0.15	0.24
Ensayo de Mesilato 1	1.88	2.38	4.12
Ensayo de Mesilato 2	6.32	7.65	22.63
Ensayo de malato 1	0.64	1.49	2.71
Ensayo de malato 2	0.16	0.34	0.56
Ensayo de malato 3	0.08	0.18	0.30

Ejemplo 9

Formulaciones de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

5 Se prepararon formulaciones en cápsulas utilizando el método general que se muestra en la Figura 2. La sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona se preparó tal como se describió anteriormente y la forma cristalina anhidra fue utilizada preferiblemente para preparar las formulaciones descritas aquí (Forma A). Excipientes utilizados en las formulaciones incluyen lactosa monohidrato (por ejemplo, FAST FLO #316, de Foremost Whey Products and DMV Corp.), celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL 101, de FMC Corp.), Almidón parcialmente pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500, de Colorcon, Inc.), povidona (de ISP o Base), crospovidona (por ejemplo, POLYPLASDONE XL, de ISP), dióxido de silicio (por ejemplo, SYLOID 244FP, de Grace Davison, o Cabot), y estearato de magnesio (por ejemplo, de Mallinckrodt).

10 Doce formulaciones en cápsula (Composiciones 1-12) se prepararon teniendo las cantidades del porcentaje en peso de los ingredientes mostrados en la Tabla 2. Las cápsulas se ajustaron para tener cada una 15 mg de API (compuesto de fórmula I). Se prepararon tres formulaciones adicionales en una escala de aproximadamente 1.5 kg a dos resistencias diferentes (25 mg y 100 mg (Composición 13), y 30 mg y 100 mg (Composiciones 14 y 15)). Los ingredientes y cantidades utilizadas para preparar las composiciones se muestran en las Tablas 3-5.

15 Brevemente, cada uno de los ingredientes excepto el estearato de magnesio se combinaron y se premezclaron antes de la molienda. Después de la molienda y mezcla, se agregó estearato de magnesio y la mezcla se mezcló una segunda vez. Después de mezclar con el estearato de magnesio agregado, las composiciones fueron encapsuladas para proveer las composiciones de 25 mg, 30 mg, y 100 mg. Para los niveles de composición de 25 y 30 mg, se utilizaron cápsulas naranja opacas Suecas de tamaño 2, y para las composiciones de 100 mg, se utilizaron cápsulas de gelatina opaca gris tamaño 0 (CS, Capsugel) o de HPMC (QUALI-V, Shanogi). Puede ser utilizado el mismo procedimiento o uno similar para preparar cápsulas diferentes de los tamaños mostrados en las Tablas 2-5. Por ejemplo, el mismo procedimiento puede ser utilizado para preparar cápsulas de 25 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg y 500 mg simplemente ajustando el tamaño de la cápsula apropiado y la cantidad de los ingredientes en la composición, como será evidente para los expertos en la técnica.

20 La estabilidad de cada formulación que se muestra en la Tabla 2 se evaluó durante 3 meses, mientras que el almacenamiento de las formulaciones a 40°C/75% de humedad ambiente. Se encontraron impurezas y productos de degradación menores de 0.6% para todas las formulaciones durante este tiempo y fueron menos de 0.4% para la mayoría de las formulaciones.

Tabla 2. Formulaciones de mezcla seca

No. ID del compuesto	Tipos de Cápsula	(% p/p)						
		Lactosa	CP	SLS	PS	SiO ₂	MCC	API
1	G	0	4	1	30	0	30	35
2	G	0	0	1	30	1	0	68
3	H	30	0	1	30	0	30	9
4	G	30	0	1	0	0	0	69
5	G	0	4	0	0	0	30	66
6	G	30	4	0	30	1	0	35
7	H	30	4	1	0	1	30	34
8	H	0	4	1	0	1	0	94
9	H	0	0	0	0	0	0	100
10	H	0	0	0	30	1	30	39
11	G	30	0	0	0	1	30	39
12	H	30	4	0	30	0	0	36

G = Cápsula de Gelatina Dura; H = Cápsula de Hidroximetilpropil celulosa

PS = Almidón Parcialmente Pregelatinizado

CP = Crospovidona

SLS = Lauril sulfato de sodio

MCC = Celulosa Microcristalina

API = Compuesto de fórmula I

5 Con base en estos resultados, se prepararon tres formulaciones adicionales (composiciones 13-15) tal como se describió anteriormente. Se encontró que cada composición tiene propiedades de estabilidad y de disolución deseable, tal como se muestra en las Tablas 6-15. Por lo tanto, diversas realizaciones incluyen cualquiera de las composiciones descritas aquí. No se detectaron productos de degradación en ninguna de las formulaciones. Cada una de las composiciones 13-15 tenía excelentes características de disolución. Por ejemplo, 80% de la composición 1 se disolvió en 10 minutos, 85% de la composición 2 se disolvió en 10 minutos, y 85% de la composición 3 se disolvió en 20 minutos. Todos estos están completamente dentro de los estándares impuestos por la Food and Drug Administration de los cuales el 85% se pudo disolver dentro de 45 minutos. En algunas realizaciones, la composición 14 es la formulación de elección. En otras realizaciones, la composición 13 o la composición 15 es la formulación de elección.

15 Se condujo una prueba en proceso para determinar la uniformidad de las mezclas, la distribución del tamaño de partícula (PSD) de la mezcla, y la densidad en volumen/aparente para todas las composiciones. Se utilizaron tres configuraciones de empaque para almacenar las cápsulas después de la preparación. En una configuración, las cápsulas se almacenaron en una botella de polietileno de alta densidad (HDPE) con una bobina de rayón y un sello de inducción de calor. En una segunda configuración, las cápsulas se almacenaron en una botella de polietileno de alta densidad sin una bobina de rayón, pero con un sello de inducción de calor. En una tercera configuración, las cápsulas se almacenaron en un empaque blíster de Al-Al. La prueba de estabilidad se realizó con respecto a la uniformidad de los contenidos, la apariencia, y la propiedades de disolución. También se utilizaron ensayos de HPLC para estudiar la estabilidad de las formulaciones de las cápsulas.

20

Tabla 3. Composición de la cápsula 13.

Ingrediente		25 mg	100 mg
	% (p/p)	mg/cápsula	mg/ cápsula
Sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona	34.0	30.8	123.0
Crospovidona	4.0	3.6	14.5
Dióxido de silicio	1.0	0.9	3.6
Celulosa microcristalina	60.0	54.3	217.1
Estearato de magnesio	1.0	0.9	3.6
Total	100.0	90.4	361.8

Tabla 4. Composición de la cápsula 14.

Ingrediente	% (p/p)
Sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona	38.0
Almidón parcialmente pregelatinizado (Starch 1500)	30.0
Dióxido de silicio	1.0
Celulosa microcristalina	30.0
Estearato de magnesio	1.0
Total	100.0

5

Tabla 5. Composición de la cápsula 15

Ingrediente	% (w/w)
Sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona	34.0
Lactosa	30.0
Dióxido de silicio	1.0
Celulosa microcristalina	30.0
Estearato de magnesio	1.0
Total	100.0

ES 2 467 162 T3

Tabla 6. Datos de estabilidad para las composiciones de la cápsula almacenadas durante tres meses a 40°C (Humedad relativa del 75%).*

Formulación	Semanas	Agua por KF (%)	% Compuesto de ensayo 1	% Área	
				RRT 0.56	RRT 1.27
Composición 13 (25 mg)	Inicial	4.3	98.9	-	0.16
	4	4.8	99.2	-	0.16
	8	4.0	103.5	-	0.16
	12	4.5	100.3	-	0.16
Composición 13 (100 mg)	Inicial	4.2	98.1	0.05	0.16
	4	4.1	99.3	-	0.16
	8	3.6	96.4	-	0.17
	12	3.9	99.0	-	0.16
Composición 14 (30 mg)	Inicial	4.4	99.2	-	0.14
	4	4.5	102.9	-	0.14
	8	3.8	100.4	-	0.14
	12	4.1	99.9	-	0.14
Composición 14 (100 mg)	Inicial	4.2	104.6	-	0.14
	4	4.2	103.1	-	0.14
	8	3.9	102.2	-	0.14
	12	4.9	102.6	-	0.14
Composición 15 (30 mg)	Inicial	3.6	100.7	-	0.15
	4	3.4	102.1	-	0.14
	8	3.7	101.2	-	0.15
	12	3.3	99.3	-	0.15
Composición 15 (100 mg)	Inicial	3.6	99.8	0.05	0.14
	4	3.4	100.5	-	0.15
	8	3.3	99.6	-	0.15
	12	3.3	99.3	-	0.15

* La configuración del empaque fue una botella de HDPE sin bobina de rayón y el sello de inducción de calor.

ES 2 467 162 T3

Tabla 7. Datos de estabilidad para las composiciones de la cápsula almacenadas durante tres meses a 40°C (Humedad relativa del 75%).*

Formulación	Semanas	Agua por KF (%)	% Compuesto de ensayo 1	% Área	
				RRT 0.56	RRT 1.27
Composición 13 (25 mg)	Inicial	4.3	98.9	-	0.16
	4	5.3	100.2	-	0.16
	8	4.1	100.6	-	0.16
	12	4.4	99.2	-	0.16
Composición 13 (100 mg)	Inicial	4.2	98.1	0.05	0.16
	4	4.8	99.7	-	0.16
	8	3.7	97.7	-	0.16
	12	3.5	97.8	-	0.16
Composición 14 (30 mg)	Inicial	4.4	99.2	-	0.14
	4	4.3	102.7	-	0.14
	8	3.8	99.3	-	0.14
	12	3.8	99.4	-	0.14
Composición 14 (100 mg)	Inicial	4.2	104.6	-	0.14
	4	4.3	102.5	-	0.14
	8	4.2	101.7	-	0.14
	12	4.7	101.2	-	0.14
Composición 15 (30 mg)	Inicial	3.6	100.7	-	0.15
	4	3.3	101.5	-	0.15
	8	4.1	101.6	-	0.15
	12	3.5	100.3	-	0.15
Composición 15 (100 mg)	Inicial	3.6	99.8	0.05	0.14
	4	3.3	100.1	-	0.15
	8	3.2	99.3	-	0.15
	12	3.6	98.5	-	0.15
* La configuración del empaque fue una botella de HDPE con bobina de rayón y sello de inducción de calor					

ES 2 467 162 T3

Tabla 8. Datos de estabilidad para composiciones de la cápsula almacenada durante seis meses a 40°C (Humedad relativa del 75%).*

Formulación	Semanas	Agua por KF (%)	% Compuesto de ensayo 1	% Área	
				RRT 0.56	RRT 1.27
Composición 14 (30 mg)	Inicial	4.4	99.2	-	0.14
	4	4.5	102.9	-	0.14
	8	3.8	100.4	-	0.14
	12	4.1	99.9	-	0.14
	24	4.5	98.1	-	0.15
Composición 14 (100 mg)	Inicial	4.2	104.6	-	0.14
	4	4.2	103.1	-	0.14
	8	3.9	102.2	-	0.14
	12	4.9	102.6	-	0.14
	24	4.3	102.3	-	0.15

* La configuración del empaque fue una botella de HDPE sin bobina de rayón y sello de inducción de calor.

5 Tabla 9. Datos de estabilidad para las composiciones de la cápsula almacenadas durante tres meses a 40°C (Humedad relativa del 75%).*

Formulación	Semanas	Agua por KF (%)	% Compuesto de ensayo 1	% Área	
				RRT 0.56	RRT 1.27
Composición 14 (30 mg)	Inicial	4.4	99.2	-	0.14
	4	4.3	102.7	-	0.14
	8	3.8	99.3	-	0.14
	12	3.8	99.4	-	0.14
	24	5.3	99.2	-	0.15
Composición 14 (100 mg)	Inicial	4.2	104.6	-	0.14
	4	4.3	102.5	-	0.14
	8	4.2	101.7	-	0.14
	12	4.7	101.2	-	0.14
	24	5.0	101.4	-	0.15

* La configuración del empaque fue una botella de HDPE con bobina de rayón y sello de inducción de calor

Estabilidad de la disolución

La estabilidad de la disolución de las composiciones farmacéuticas 13, 14, y 15 fue determinada en fluido gástrico simulado usando un aparato USP II a 50 rpm.

5 Las composiciones fueron probadas a 100 mg y 25 o 30 mg de dosificaciones de la API. Se encontró que cada composición se disolvía completamente en el fluido gástrico simulado después de 60 minutos. Los resultados de los estudios de estabilidad se muestran en las Tablas 10-15.

Tabla 10. Estabilidad de la disolución de la composición 13 (25 mg) Composición de la cápsula almacenado a 40°C (Humedad relativa del 75%)

Tiempo (minutos)	Inicial	1 mes con rayón	2 meses con rayón	3 meses con rayón	1 mes sin rayón	2 meses sin rayón	3 meses sin rayón
10	80.9	89.7	81.0	85.9	81.3	78.9	69.6
20	88.1	99.9	94.1	92.0	92.0	90.9	85.8
30	94.1	105.5	97.6	95.3	98.3	95.1	92.2
45	96.5	108.6	99.7	97.9	102.5	98.9	97.0
60	99.4	110.0	100.6	99.2	102.3	100.5	99.2

10 Tabla 11. Estabilidad de la disolución de la composición 13 (100 mg) Composición de la cápsula almacenada a 40°C (Humedad relativa del 75%).

Tiempo (minutos)	Inicial	1 mes con rayón	2 meses con rayón	3 meses con rayón	1 mes sin rayón	2 meses sin rayón	3 meses sin rayón
10	85.6	77.8	79.2	79.4	70.0	69.4	77.4
20	91.6	89.1	89.2	88.2	84.1	85.0	88.6
30	93.7	93.6	91.9	91.5	92.9	89.8	93.3
45	94.7	95.8	94.3	94.4	96.4	93.1	96.4
60	95.2	97.3	95.7	95.9	98.0	94.7	98.2

Tabla 12. Estabilidad de la disolución de la composición 14 (30 mg) Composición de la cápsula almacenada a 40°C (Humedad relativa del 75%).

Tiempo (minutos)	Inicial	1 mes con rayón	2 meses con rayón	3 meses con rayón	6 meses con rayón
10	92.0	94.0	87.2	97.3	96.3
20	97.4	101.1	95.0	100.6	102.3

15

(continuación)

Tiempo (minutos)	Inicial	1 mes con rayón	2 meses con rayón	3 meses con rayón	6 meses con rayón
30	98.6	104.7	98.4	102.3	104.1
45	99.6	106.6	100.4	103.5	105.1
60	100.1	105.7	100.6	103.9	105.8
Tiempo (minutos)	Inicial	1 mes sin rayón	2 meses sin rayón	3 meses sin rayón	6 meses sin rayón
10	92.0	99.6	89.9	89.4	97.4
20	97.4	103.8	97.4	97.4	101.7
30	98.6	104.2	99.4	99.9	103.4
45	99.6	105.7	101.1	101.5	104.4
60	100.1	105.1	101.7	102.1	104.8

Tabla 13. Estabilidad de la disolución de la Composición 14 (100 mg) Composición de la cápsula almacenada a 40°C (Humedad relativa del 75%).

Tiempo (minutos)	Inicial	1 mes con rayón	2 meses con rayón	3 meses con rayón	1 mes sin rayón	2 meses sin rayón	3 meses sin rayón
10	94.0	94.8	99.5	95.7	95.5	94.0	100.7
20	100.7	100.1	104.0	100.8	100.1	99.9	104.4
30	102.4	102.0	104.9	102.7	101.5	101.9	105.2
45	104.5	103.9	105.6	102.0	102.7	103.2	105.8
60	105.0	104.5	106.0	102.6	103.3	104.2	106.1

5

Tabla 14. Estabilidad de la disolución de la Composición 15 (30 mg) Composición de la cápsula almacenada a 40°C (Humedad relativa del 75%).

Tiempo (minutos)	Inicial	1 mes con rayón	2 meses con rayón	3 meses con rayón	1 mes sin rayón	2 meses sin rayón	3 meses sin rayón
10	89.4	73.2	75.7	62.7	74.0	76.0	76.3
20	98.3	97.3	95.0	89.8	94.5	96.1	93.9
30	100.3	101.3	99.5	95.7	101.2	99.3	99.3
45	101.6	103.6	101.4	98.7	104.4	101.3	101.8
60	101.4	107.2	102.2	100.4	106.7	102.2	102.8

Tabla 15. Estabilidad de la disolución de la composición 15 (100 mg) Composición de la cápsula almacenada a 40°C (Humedad relativa del 75%).

Tiempo (minutos)	Inicial	1 mes con rayón	2 meses con rayón	3 meses con rayón	1 mes sin rayón	2 meses sin rayón	3 meses sin rayón
10	74.1	68.2	66.4	59.9	62.4	61.4	52.0
20	96.9	92.9	90.7	90.1	90.9	87.4	82.6
30	99.1	97.7	95.8	97.1	97.9	94.3	94.2
45	100.2	99.2	98.0	98.7	100	96.9	98.0
60	99.8	100.6	99.1	99.4	101	98.0	99.7

Ejemplo 10

- 5 Estudios de análisis del polvo en formulaciones de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

10 Se llevó a cabo un estudio de carga de fármaco de API a una potencia de 200 mg. Las formulaciones de Composiciones etiquetadas 16, 17, 18, y 19 (Tablas 16-19), en cargas de 70%, 60%, 50%, y 60%, respectivamente, se prepararon utilizando técnicas de mezcla de bolsas de polietileno. El API y los excipientes, excepto el estearato de magnesio, fueron mezclados en bolsa en una bolsa de PE durante 3 minutos. La mezcla se pasó entonces a través de un tamiz manual de malla número 30 y se cargó en bolsas de PE durante 3 minutos de mezclado de bolsa adicionales. El estearato de magnesio se pasó luego a través del tamiz manual número de malla número 30, agregado a la mezcla, y mezclado en bolsa durante otros tres minutos o hasta que la mezcla apareció uniforme mediante inspección visual.

- 15 Todas las composiciones fueron evaluados a una potencia de 200 mg para propiedades de flujo aceptables. Todas las pruebas de flujo se evaluaron por la determinación del Índice de Carr. El Índice de Carr se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula: $(\text{densidad aparente} - \text{densidad en volumen}) / (\text{densidad aparente})$. La Tabla 20 muestra los resultados de la evaluación incluyendo densidad en volumen, densidad aparente, índice de Carr y ángulo de reposo.
- 20 Se encontró que cada una de las composiciones mostradas en las Tablas 16-19 tenía propiedades de flujo aceptables. Por lo tanto, diversas realizaciones incluyen cualquiera de las composiciones descritas aquí.

Tabla 16. Composición 16 en la cápsula de tamaño "0."

Ingrediente	Composición 16	
	% (p/p)	Mg/cápsula
Sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona	70	246.00
Almidón parcialmente pregelatinizado	13	45.69
Cab-o-sil	1	3.51
Avicel PH 102	13	45.69
Crospovidona	2	7.03
Estearato de magnesio	1	3.51
Total	100	351.43

Tabla 17. Composición 17 en la cápsula de tamaño "0EL."

Ingrediente	Composición 17	
	% (p/p)	Mg/cápsula
Sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona	60	249.00
Almidón parcialmente pregelatinizado	18	74.70
Cab-o-sil	1	4.15
Avicel PH 102	18	74.70
Crospovidona	2	8.30
Estearato de magnesio	1	4.15
Total	100	415.00

Tabla 18. Composición 18 en la cápsula de tamaño "0EL."

Ingrediente	Composición 18	
	% (p/p)	Mg/cápsula
Sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona	50	246.00
Almidón parcialmente pregelatinizado	23	113.16
Cab-o-sil	1	4.92
Avicel PH 102	23	113.16
Crospovidona	2	9.84
Estearato de magnesio	1	4.92
Total	100	492.00

5

Tabla 19. Composición 19 en Cápsula Tamaño "0EL."

Ingrediente	Composición 19	
	% (p/p)	Mg/cápsula
Sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona	60	246.00
Almidón parcialmente pregelatinizado	30	123.00
Cab-o-sil	1	4.10
Avicel PH 102	6	24.60
Crospovidona	2	8.20

(continuación)

Ingrediente	Composición 19	
	% (p/p)	Mg/cápsula
Estearato de magnesio	1	4.10
Total	100	410.00

Tabla 20. Valores del índice de Carr para las composiciones 16,17,18, y 19.

Tamaño propiedad ^o	Composición 16	Composición 17	Composición 18	Composición 19
Malla 40	5.9	4.4	2.3	5.1
Malla 60	21.8	18.3	11.4	18.3
Malla 80	8.7	8.7	7.8	9.4
Malla 120	12.9	13.9	13.7	12.6
Malla 200	20.4	21.9	24.9	25.6
Malla 325	18.0	19.4	21.8	16.5
Bandeja	12.3	13.5	18.0	12.5
Densidad ^{en} volumen (g/ml)	0.48	0.54	0.51	0.52
Densidad aparente (g/ml)	0.60	0.64	0.62	0.67
Índice de Carr (5)	20.0	15.6	12.9	22.4
Ángulo de reposo (°)	28.4	25.1	N/A	29.2

5 Ejemplo 11

Formulaciones granuladas húmedas de 4-Amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona

Las formulaciones de las cápsulas se prepararon de una manera similar al método general del Ejemplo 10 con dos etapas adicionales: (1) La mezcla primaria se lleva a cabo en la presencia de un fluido de granulación tal como fluidos acuosos, alcohólicos, o hidro alcohólicos, y (2), se utiliza una etapa de secado para eliminar el fluido de granulación. La sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona se preparó tal como se ha descrito anteriormente y la forma cristalina anhidra se utilizó preferiblemente para preparar las formulaciones descritas aquí (Forma A). Las diversas formulaciones se prepararon en una escala de aproximadamente de 15 g, y cada cápsula fue direccionada a contener aproximadamente 15 mg de API. Además de la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, se agregaron como diluyentes lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, y almidón parcialmente pregelatinizado; la povidona se agregó como un aglomerante; la crospovidona se agregó como un desintegrante; el dióxido de silicio se agregó como un auxiliar de flujo; se añadió lauril sulfato de sodio como un agente humectante; y se agregó agua o HCl 0.5 N como el solvente o fluido de granulación.

ES 2 467 162 T3

- El procedimiento fue como sigue: todos los ingredientes se combinaron y se premezclaron secos (2 minutos con el impulsor a 650 rpm y el cortador a 2500 rpm) excepto para el lauril sulfato de sodio y una mitad de la crospovidona. El lauril sulfato de sodio, cuando está presente, se disolvió en el fluido de granulación. Mientras se mezclaba a una velocidad del impulsor a 650 (cortador apagado), se agregó a la mezcla el fluido de granulación mediante una pipeta. Después de que se completó la adición de líquido de granulación, se encendió el cortador (2500 rpm) y la mezcla se mezcló adicionalmente durante 2 minutos. La mezcla de granulación húmeda se pasó a través de un tamiz de malla 20 y la mezcla se secó en un horno a aproximadamente 50°C hasta que la pérdida en el secado fue de menos de 1%. La granulación se dimensionó de nuevo con un tamiz de malla 20, y se mezcló adicionalmente con la crospovidona restante durante 10 minutos.
- 5
- 10 Las composiciones fueron encapsulados para proveer el API de 15 mg en cada cápsula. Las cápsulas utilizadas eran bien sea cápsulas de gelatina blancas opacas tamaño #0 de Capsugel o cápsulas de HPMC de Shanogi. Puede ser utilizado el mismo procedimiento o uno similar para preparar cápsulas diferentes de los tamaños descritos. Por ejemplo, el mismo procedimiento puede ser utilizado para preparar cápsulas de 25 mg, 30 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg y 500 mg simplemente ajustando el tamaño de la cápsula apropiado y la cantidad de los ingredientes en la composición, tal como será evidente para los expertos en la técnica.
- 15

La Tabla 21 muestra 12 composiciones 12 (20-31) de las formulaciones húmedas producidas por los métodos descritos anteriormente.

Tabla 21. Composiciones granuladas húmedas

No. ID del compuesto	HC	Tipo de cápsula	(% p/p)							
			PS	CP	SLS	PD	SiO ₂	Lactosa	MCC	API
20	1	G	0	5	0	0	0	35	0	60
21	-1	G	0	2	0	4	1	35	35	23
22	1	H	10	5	0	4	1	0	0	80
23	-1	G	0	2	0	0	0	0	0	98
24	1	G	0	5	1	4	0	35	35	20
25	1	G	10	2	0	0	1	35	35	17
26	1	H	10	2	1	0	0	0	35	52
27	-1	H	10	5	0	4	0	0	35	46
28	1	H	0	2	1	4	1	0	0	92
29	-1	H	10	5	1	0	1	35	0	48
30	-1	G	10	2	1	4	0	35	0	48
31	-1	G	0	5	1	0	1	0	35	58

HC = líquido de granulación: 1 = agua como líquido de granulación; -1 = HCl 0.5 N como líquido de granulación

G = Cápsula de gelatina dura; H = Cápsula de hidroximetilpropil celulosa

PS = Almidón parcialmente pregelatinizado

CP = Crospovidona

PD = Povidona

SLS = Lauril sulfato de sodio

MCC = API de Celulosa microcristalina = Compuesto de fórmula I.

Ejemplo 12

Evaluación de la formulación en Perros

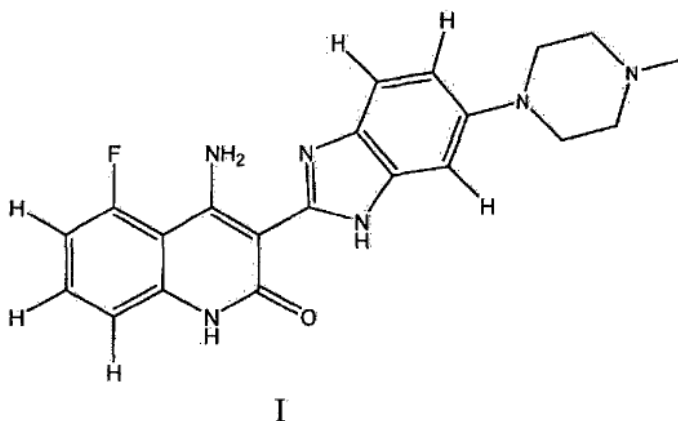
5 Se evaluaron cuatro formulaciones en perros. Las formulaciones incluyen la Composición 13, Composición 14, Composición 15 y una formulación de polvo en botella (PIB). La dosificación administrada a los perros fue de 100 mg del compuesto por perro por periodo (100 mg/perro/periodo). El número de animales en el estudio fue de cuatro perros machos y cuatro hembras (N = 4/sexo). Se utilizó en la evaluación un diseño de estudio de cruce aleatorio de cuatro vías. Se utilizó entre los tratamientos 1 lavado de una semana. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de aproximadamente 1 ng/mL. El AUC (ng*hr/mL) de cada composición se evaluó y se encontró que estaba en el rango de 100 a 350 ng*hr/mL. La composición de PIB produjo AUC que varían desde 150 hasta 450 mg*h/mL. No se observaron efectos aparentes de género. No se observaron efectos de tratamiento o de período. Similares observaciones fueron hechas con respecto al C_{max}. Estos estudios mostraron que cada una de las composiciones, y particularmente la composición 14, tienen propiedades deseables como una formulación farmacéutica.

10

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica, que comprende:

una sal de ácido láctico de un compuesto de fórmula I o un tautómero del compuesto, o una mezcla de los mismos, en una cantidad que varía desde 10% hasta 50% en peso con base en el peso total de la formulación,



5

y

(i) 10-70% en peso de celulosa con base en el peso total de la formulación;

(ii) dióxido de silicio;

(iii) ácido esteárico o una sal de ácido esteárico; y

10 (iv) al menos un ingrediente seleccionado de crospovidona, almidón, lactosa, croscarmelosa sódica, o glicolato de almidón de sodio.

15 2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 en donde la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I está en forma cristalina anhidra A, que despliega un espectro de difracción en polvo de rayos X que comprende picos de dos theta en 5.7, 11.3, 12.4, 15.3, 15.9, 17.0, 19.1, 19.7, 20.5, 20.9, 22.8, 23.4, 23.7, 24.7, 25.0, 25.9, 26.9, y 31.2 grados.

3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende:

(i) celulosa microcristalina;

(ii) dióxido de silicio;

(iii) estearato de magnesio; y

20 (iv) al menos un ingrediente seleccionado de crospovidona, almidón parcialmente pregelatinizado, y lactosa.

4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% en peso con base en el peso total de la formulación.

5. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 30% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación.

25 6. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en donde la celulosa es celulosa microcristalina.

7. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la formulación comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 50% en peso con base en el peso total de la formulación, y la formulación comprende crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 6% en peso con base en el peso total de la formulación.

30 8. La formulación farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la formulación comprende la celulosa en una cantidad que varía desde 20% hasta 45% en peso con base en el peso total de la formulación, y la formulación

comprende almidón o lactosa en una cantidad que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación.

- 5 9. La formulación farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la formulación comprende el almidón en una cantidad que varía desde 10% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación, y el almidón es almidón parcialmente pregelatinizado.
- 10 10. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la formulación comprende el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación.
- 10 11. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la formulación comprende estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación.
- 15 12. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la formulación comprende la sal de ácido láctico del compuesto en una cantidad que varía desde 30% hasta 40% en peso con base en el peso total de la formulación; el dióxido de silicio en una cantidad que varía desde 0.3% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación; la celulosa en una cantidad que varía desde 25% hasta 40% del peso total de la formulación; estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.1% hasta 2% en peso con base en el peso total de la formulación, and la crospovidona en una cantidad que varía desde 2% hasta 4% en peso con base en el peso total de la formulación.
- 20 13. La formulación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso en un método de tratamiento del cáncer y/o inhibir la angiogénesis en un sujeto.
- 25 14. La formulación farmacéutica de la reivindicación 13 en donde el cáncer a ser tratado es seleccionado de cáncer de próstata, colorrectal, de seno, mieloma múltiple, pancreático, carcinoma de células pequeñas, leucemia mielogenosa aguda, leucemia mielogenosa crónica, enfermedad mieloproliferativa, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica, sarcoma, melanoma, de linfoma, de tiroides, neuroendocrino, de células renales, gástrico, estromal gastrointestinal, de glioma, de cerebro, mieloma múltiple refractario, o de vejiga.
15. La formulación farmacéutica de la reivindicación 13 o 14 en donde el cáncer que va a ser tratado ha hecho metástasis.

FIG. 1

Patrón de difracción de rayos X en polvo de CHIR258LC, Forma A

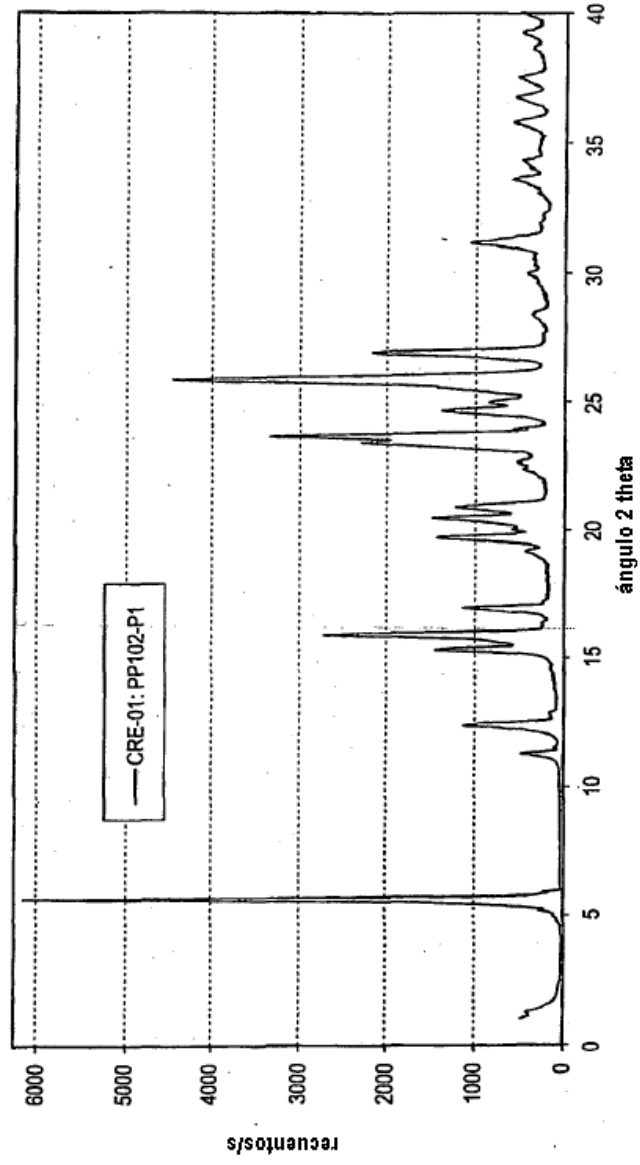


FIG. 2

