

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 386**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010 E 10722860 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2414356**

54 Título: **Composiciones de {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y usos de las mismas**

30 Prioridad:

03.04.2009 US 166677 P

06.05.2009 US 176051 P

11.11.2009 EP 09175665

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH y

PLEXXIKON, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

DESAI, DIPEN;

DIODONE, RALPH;

GO, ZENaida;

IBRAHIM, PRABHA N.;

IYER, RAMAN MAHADEVAN;

MAIR, HANS-JUERGEN;

SANDHU, HARPREET K.;

SHAH, NAVNIT HARGOVINDAS;

VISOR, GARY CONARD;

WYTTENBACH, NICOLE;

LAUPER, STEPHAN;

PUDEWELL, JOHANNES y

WIERSCHEM, FRANK

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 552 386 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y usos de las mismas.

Campo de la invención

Se divulgan composiciones que incluyen compuestos, tales como compuestos biológicamente activos y métodos para fabricar dichas composiciones.

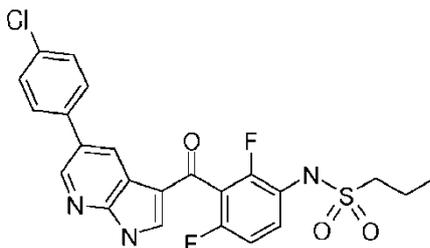
Antecedentes de la invención

La Publicación de la Solicitud PCT N° WO 2007/002325 divulga {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (ver por ejemplo, página 80 y la fórmula correspondiente en la página 82).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones, formulaciones y dispersiones de sólidos que incluyen o se relacionan con el Compuesto I y métodos para fabricar dichas dispersiones de sólidos. El "Compuesto I" como se usa en la presente memoria significa {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (también se hace referencia al compuesto usando la nomenclatura ácido "{3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridin-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} del ácido propano-1-sulfónico") y sales de dicho compuesto (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables).

La estructura de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico se muestra a continuación.



{3-[5-(4-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico

Como se usa en la presente memoria, el término "dispersión de sólidos" significa cualquier composición de sólidos que tiene al menos dos componentes. Una dispersión de sólidos como se divulga en la presente memoria incluye un principio activo (por ejemplo el Compuesto I); preferiblemente dispersado entre al menos otro componente, por ejemplo un polímero. Una dispersión de sólidos como se divulga en la presente memoria es una dispersión farmacéutica que incluye al menos un principio farmacéuticamente o biológicamente activo (por ejemplo el Compuesto 1). En algunas realizaciones, una dispersión de sólidos incluye el Compuesto I molecularmente dispersado con un polímero. Preferiblemente la dispersión de sólidos existe como un sistema de una fase. Una dispersión de sólidos especialmente preferida de acuerdo con la presente invención es polvo a granel microprecipitado (PGM) que comprende el Compuesto I.

El término "molecularmente dispersado" como se usa en la presente memoria, se refiere a la distribución aleatoria del compuesto (por ejemplo, Compuesto I) con un polímero. En ciertas realizaciones, el compuesto está presente en el polímero en un estado final de subdivisión. Ver, por ejemplo, M.G. Vachon et al., J. Microencapsulation, 14:281-301 (1997) y Vandelli et al., J. Microencapsulation, 10:55-65 (1993). En algunas realizaciones, un compuesto (por ejemplo, el Compuesto I) puede dispersarse dentro de una matriz formada por el polímero en su estado sólido de manera que el compuesto se inmoviliza en su forma amorfa. Si un compuesto está molecularmente dispersado en un polímero puede evidenciarse en varias formas, por ejemplo, mediante el complejo molecular sólido resultante que tiene una temperatura de transición vítrea simple.

El término "complejo molecular sólido" como se usa en la presente memoria significa una dispersión de sólidos que incluye el Compuesto I molecularmente dispersado dentro de una matriz de polímero.

El término "inmovilizar" como se usa en la presente memoria con referencia a la inmovilización del compuesto activo en la matriz de polímero, significa que las moléculas del compuesto interactúan con las moléculas del polímero de manera que las moléculas del compuesto se sujeten en la matriz anteriormente mencionada y evitan la nucleación del cristal debido a la carencia de movilidad. En algunas realizaciones, el polímero puede prevenir la unión de

hidrógeno intramolecular o las fuerzas de dispersión débiles entre dos o más moléculas de fármacos del Compuesto I. Ver, por ejemplo, Matsumoro y Zografi, *Pharmaceutical Research*, Vol. 16, Nº 11, p 1722-1728,1999.

5 Por consiguiente, en un primer aspecto, se proporciona una dispersión de sólidos que incluye el Compuesto I y un polímero molecularmente dispersado en una matriz de polímero formada por un polímero aniónico, polímero que es el succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), en su estado sólido y en el que el Compuesto 1 está presente en una forma amorfa. También se divulga en la presente memoria un complejo molecular sólido que incluye el Compuesto I y un polímero. El polímero puede ser un polímero no iónico o un polímero iónico. Como se divulga en la presente memoria, el polímero se puede seleccionar del grupo que consiste en succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ácido metacrílico, y similares, así como mezclas de cualesquiera dos o más de los mismos. La proporción entre la cantidad en peso del Compuesto I dentro de la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido y la cantidad en peso del polímero iónico es desde aproximadamente 1:9 hasta aproximadamente 5:5. La proporción entre la cantidad en peso del Compuesto I dentro de la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido y la cantidad en peso del polímero iónico es desde aproximadamente 2:8 hasta aproximadamente 4:6. En varias divulgaciones, la proporción entre el Compuesto I y el polímero en la dispersión de sólidos no es 1:1; por ejemplo la proporción puede ser aproximadamente 2:8; o aproximadamente 3:7 o aproximadamente 4:6. Como se divulga en la presente memoria, la proporción entre la cantidad en peso del Compuesto I dentro de la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido y la cantidad en peso del polímero iónico puede ser de aproximadamente 3:7. Como se divulga en la presente memoria, el Compuesto I puede estar presente en la dispersión de sólidos en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 % hasta aproximadamente 80 %, en peso, de la dispersión de sólidos o en una cantidad de desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 70 %, en peso, de la dispersión de sólidos o en una cantidad de desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 60 %, en peso, de la dispersión de sólidos; o en una cantidad de desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 40 % en peso de la dispersión de sólidos o en una cantidad de aproximadamente 30 %, en peso, de la dispersión de sólidos. Como se divulga en la presente memoria, el polímero puede estar presente en la dispersión de sólidos en una cantidad de no menos de aproximadamente 20 %, en peso, de la dispersión de sólidos o en una cantidad de desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 95 %, en peso, de la dispersión de sólidos o en una cantidad de desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 70 %, en peso, de la dispersión de sólidos.

30 Como se divulga en la presente memoria, el Compuesto I es estable en la dispersión de sólidos (o el complejo molecular sólido) durante al menos 2 meses a 25 °C o durante al menos 6 meses a 25 °C o durante al menos 12 meses a 25 °C o durante al menos 15 meses a 25 °C o durante al menos 18 meses a 25 °C o durante al menos 24 meses a 25 °C o durante al menos 2 meses a 4 °C y 75 % de humedad relativa o durante al menos 4 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa, o durante al menos 5 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa o durante al menos 6 meses a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Como se divulga en la presente memoria preferidas, el Compuesto I se inmoviliza de manera que fundamentalmente está en forma amorfa dentro de la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido durante al menos tres semanas de conservación a 40 °C y 75 % de humedad relativa o durante al menos un mes de conservación en 40 °C y 75 % de humedad relativa o durante al menos dos meses de conservación en 40 °C y 75 % de humedad relativa o durante al menos tres meses de conservación a 40 °C y 75 % de humedad relativa o durante al menos cuatro meses de conservación a 40 °C y 75 % de humedad relativa o durante al menos cinco meses de conservación a 40 °C y 75 % de humedad relativa o durante al menos seis meses de conservación a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

45 El Compuesto I puede estar presente en el complejo como una sal tosilato o como una sal mesilato. El complejo además puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Como se usa en la presente memoria, el término "principalmente en forma amorfa" significa que más del 50 % o más del 55 %; o más del 60 % o más del 65 % o más del 70 % o más del 75 % o más del 80 % o más del 85 % o más del 90 % o más del 95 % del compuesto presente en una composición está en forma amorfa.

Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" usado en el contexto de mediciones cuantitativas significa la cantidad indicada ± 10 %. Por ejemplo, "aproximadamente 2:8" significarían 1,8-2,2;2,7-2,8,8.

55 Como se usa en la presente memoria en el contexto de un compuesto farmacéuticamente o biológicamente activo (por ejemplo el Compuesto I), el término "estable" se refiere a la capacidad del compuesto para retener su actividad o para retener ciertas propiedades físicas o químicas en ciertas condiciones específicas. Como se divulga en la presente memoria, un compuesto activo es "estable" si la actividad al final del período especificado es al menos 50 %; o al menos 60 %; o al menos 70 %; o al menos 75 %; o al menos 80 %; o al menos 85 %; o al menos 90 %; o al menos 95 %; o al menos 98 % de la actividad del compuesto al inicio del período especificado. Como se divulga en la presente memoria, un compuesto en una forma amorfa es estable si al menos 50 %; o al menos 60 %; o al menos 70 %; o al menos 75 %; o al menos 80 %; o al menos 85 %; o al menos 90 %; o al menos 95 %; o al menos 98 % del compuesto continúa en la forma amorfa al final del período especificado. Como se divulga en la presente memoria, un compuesto amorfo es estable si no forma ningún pico cristalino detectable en los perfiles XRD de polvo durante el período indicado.

El término "copolímeros del ácido metacrílico" como se usa en la presente memoria incluye los copolímeros de ácido metacrílico, ácido metacrílico - copolímeros de metacrilato, ácido metacrílico - copolímeros de acrilato etílico, copolímeros de metacrilato de amonio, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo y similares. Como se divulga en la presente memoria, un "copolímero del ácido metacrílico" puede ser EUDRAGIT® L 100 y EUDRAGIT® L 12,5 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero del Ácido Metacrílico, Tipo A"; "Ácido Metacrílico - Copolímero de Metacrilato Metílico (1:1)"; "Copolímero del Ácido Metacrílico L"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® S 100 y EUDRAGIT® S 12,5 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero del Ácido Metacrílico, Tipo B"; "Ácido Metacrílico - Copolímero de Metacrilato Metílico (1:2)"; "Copolímero del Ácido Metacrílico S"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® L 100-55 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero del Ácido Metacrílico, Tipo C"; "Ácido Metacrílico - Copolímero de Acrilato Etilico (1:1) Tipo A"; "Copolímero del Ácido Metacrílico LD Secado"; o "DMF 2584"); EUDRAGIT® L 30 D-55 (también conocido como o que corresponde a: "Dispersión del Copolímero del Ácido Metacrílico" "Ácido Metacrílico - Copolímero de Acrilato Etilico (1:1) Dispersión 30 Por ciento" "Copolímero del Ácido Metacrílico LD"; JPE DMF 2584; PR-MF 8216); EUDRAGIT® FS 30 D (también referido como DMF 13941 o DMF 2006-176); EUDRAGIT® RL 100 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Metacrilato de Amonio, (Tipo A)"; "Copolímero de Metacrilato de Amonio (Tipo A)"; "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquilo RS"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® RL PO (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Metacrilato de Amonio, (Tipo A)" "Copolímero de Metacrilato de Amonio (Tipo A)"; "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquilo RS"; "DMF 1242"); EUDRAGIT® RL 12,5 (también conocido como o que corresponde a "Copolímero de Metacrilato de Amonio, (Tipo A)"; "Copolímero de Metacrilato de Amonio (Tipo A)"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® L 100-55 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero del Ácido Metacrílico, Tipo C"; "Ácido Metacrílico - Copolímero de Acrilato Etilico (1:1) Tipo A"; "Copolímero del Ácido Metacrílico LD Secado"; "DMF 2584"); EUDRAGIT® L 30 D-55 (también conocido como o que corresponde a: "Dispersión del Copolímero del Ácido Metacrílico" NF "Ácido Metacrílico - Copolímero de Acrilato Etilico (1:1) Dispersión 30 Por ciento"; "Copolímero del Ácido Metacrílico LD"; "DMF 2584" o "PR-MF 8216"); EUDRAGIT® FS 30 D (también conocido como o que corresponde a: "DMF 13941" o "DMF 2006-176"); EUDRAGIT® RL 100 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Metacrilato de Amonio, Tipo A"; "Copolímero de Metacrilato de Amonio (Tipo A)"; "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquilo RS"; "DMF 1242"; o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® RL PO (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Metacrilato de Amonio, Tipo A"; "Copolímero de Metacrilato de Amonio (Tipo A)"; "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquilo RS"; o "DMF 1242"); EUDRAGIT® RL 12,5 (también conocido como o que corresponde a: el polímero se corresponde a "Copolímero de Metacrilato de Amonio, Tipo A"; "Copolímero de Metacrilato de Amonio (Tipo A)"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® RL 30 D (también conocido como o que corresponde a: "Dispersión del Copolímero de Metacrilato de Amonio, Tipo A"; "Copolímero de Metacrilato de Amonio (Tipo A)"; o "DMF 1242"); EUDRAGIT® RS 100 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero Metacrilato de 15 Amonio, Tipo B"; NF "Copolímero Metacrilato de Amonio (Tipo B)"; "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquilo RS"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® RS PO (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Metacrilato de Amonio, Tipo B"; "Copolímero Metacrilato de Amonio (Tipo B)"; "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquilo RS"; o "DMF 1242"); EUDRAGIT® RS 12,5 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Metacrilato de Amonio, Tipo B"; el polímero NF se corresponde a "Copolímero Metacrilato de Amonio (Tipo B)"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® RS 30 D (también conocido como o que corresponde a: "Dispersión del Copolímero Metacrilato de Amonio, Tipo B"; el polímero NF se corresponde a "Copolímero de Metacrilato de Amonio (Tipo B)"; o "DMF 1242"); EUDRAGIT® E 100 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Amino Metacrilato"; NF "Copolímero de Metacrilato Butilado Básico"; "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquilo E"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® E PO (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Metacrilato Butilado Básico"; "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquilo E"; "Copolímero de Amino Metacrilato"; "DMF 1242"); EUDRAGIT® E 12,5 (también conocido como o que corresponde a: "Copolímero de Amino Metacrilato"; "Copolímero Metacrilato Butilado Básico"; "DMF 1242" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® NE 30 D (también conocido como o que corresponde a: "Acrilato Etilico y Dispersión del Copolímero de Metacrilato Metílico"; "Dispersión de Poli(acrilato 30 Por ciento)"; ("Poli(etilacrilato-metilmetacrilato)-Dispersión 30 %"); "Dispersión del Copolímero de Acrilato Etilico Metacrilato Metílico"; "DMF 2822" o "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® NE 40 D (también conocido como o que corresponde a: DMF 2822); EUDRAGIT® NM 30 D (también referido como "Dispersión de Poli(acrilato 30 Por ciento)"; ("Poli(etilacrilato-metilmetacrilato)-Dispersión 30 %"); o "DMF 2822"; PLASTOID® B (también conocido como o que corresponde a: "DMF 12102"), o los similares.

En un segundo aspecto, se proporcionan métodos para fabricar dispersiones de sólidos o complejos moleculares sólidos como se divulga en la presente memoria. Los métodos pueden implicar usar el Compuesto I en la forma de una sal tosilato o mesilato.

En la presente memoria se divulga una Forma I polimorfa cristalina del Compuesto I. La Forma I polimorfa cristalina del Compuesto I puede presentar un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 4,7, 9,4, 11,0, 12,5 y 15,4 grados 2θ ; o que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 4,7, 9,4, 10,0, 11,0, 12,5, 14,2, 15,4, 18,6, y 22,2 grados 2θ ; o que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 4,7, 9,4, 10,0, 11,0, 12,5, 14,2, 15,4, 16,1, 20, 18,6, 19,0, 22,2 y 26,8 grados 2θ . La Forma 1 polimorfa cristalina del Compuesto 1 puede presentar un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 1. También se divulgan en la presente memoria métodos para preparar dispersiones de sólidos y complejos moleculares sólidos

como se divulgan en la presente memoria en las que la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido se prepara a partir del Compuesto 1 en la forma de Forma 1 polimorfa cristalina.

5 También se divulga en la presente memoria una Forma 2 polimorfa cristalina del Compuesto I. Como se divulga en la presente memoria, la Forma 2 polimorfa cristalina del Compuesto I presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 8,8, 9,2, 13,5, 19,1 y 24,4 grados 2θ ; o teniendo localizaciones de pico características de aproximadamente 6,7, 8,8, 9,2, 13,5, 15,0, 17,7, 19,1, 19,7, 21,4 y 24,4 grados 2θ ; o que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 6,7, 8,8, 9,2, 13,5, 14,1, 14,5, 15,0, 16,2, 17,0, 17,7, 19,1, 19,7, 21,4, 22,2, 24,1, 24,4 y 28,1 grados 2θ . La Forma 2 polimorfa cristalina del
10 Compuesto I puede presentar un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X de polvo de la Figura 2. También se divulgan en la presente memoria métodos para preparar dispersiones de sólidos y complejos moleculares sólidos como se divulgan en la presente memoria, en las que la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido se prepara a partir del Compuesto I en la forma de la Forma 2 polimorfa cristalina.

15 Se pretende que todos los átomos dentro del compuesto descrito en la presente memoria incluyan cualquier isotopo de los mismos, a menos que se indique claramente lo contrario. Se entiende que para cualquier átomo dado, los isótopos pueden estar presentes esencialmente en proporciones de acuerdo con su ocurrencia natural o puede aumentar en uno o más átomos particulares con respecto a uno o más isótopos usando los métodos sintéticos conocidos por un experto en la materia. Por lo tanto, el hidrógeno incluye por ejemplo, ^1H , ^2H , ^3H ; el carbono incluye por ejemplo ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C ; el oxígeno incluye por ejemplo ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O ; el nitrógeno incluye por ejemplo ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N ; el azufre incluye por ejemplo ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S ; el flúor incluye por ejemplo ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F ; el cloro incluye por ejemplo ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl y similares.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "forma sólida" se refiere a una preparación de sólidos (es decir, preparación que no es ni gas ni líquido) de un compuesto farmacéuticamente activo que es apropiado para la administración a un sujeto animal pretendido para propósitos terapéuticos. La forma sólida incluye cualquier complejo, tal como una sal, complejo co-cristalino o un complejo amorfo, así como cualquier polimorfo del compuesto. La forma sólida puede ser sustancialmente cristalina, semi-cristalina o sustancialmente amorfa. La forma
30 sólida puede administrarse directamente o usarse en la preparación de una composición apropiada que tiene propiedades farmacéuticas mejoradas. Por ejemplo, la forma sólida puede usarse en la formulación que comprende al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Como se usa en la presente memoria, el término material "sustancialmente cristalino" abarca el material que tiene más de aproximadamente 90 % de cristalinidad y material "cristalino" abarca el material que tiene más de aproximadamente 98 % de cristalinidad.

40 Como se usa en la presente memoria, el término material "sustancialmente amorfo" abarca el material que tiene no más de aproximadamente 10 % de cristalinidad y material "amorfo" abarca el material que no tiene más de aproximadamente 2 % de cristalinidad.

45 Como se usa en la presente memoria, el término material "semi-cristalino" abarca el material que no tiene más de 10 % de cristalinidad pero no más de 90 % de cristalinidad, preferiblemente el material "semi-cristalino" abarca el material que tiene más de 20 % de cristalinidad pero no más de 80 % de cristalinidad. Como se divulga en la presente memoria, puede prepararse una mezcla de formas sólidas de un compuesto, por ejemplo, una mezcla de formas sólidas amorfas y cristalinas, por ejemplo, para proporcionar una forma sólida "semi-cristalina". Dicha forma sólida "semi-cristalina" puede prepararse por los métodos conocidos por en la técnica, por ejemplo, mezclando una forma sólida amorfa con una forma sólida cristalina en la proporción deseada. En algunos casos, un compuesto mezclado con ácido o base forma un complejo amorfo; un sólido semi-cristalino puede prepararse empleando una
50 cantidad del componente del compuesto en exceso de la estequiometría del compuesto y un ácido o base en el complejo amorfo, dando como resultado, por lo tanto, una cantidad del complejo amorfo que se basa en la estequiometría del mismo, con el compuesto en exceso en una forma cristalina. La cantidad del compuesto en exceso usada en la preparación del complejo puede ajustarse para proporcionar la proporción deseada entre el complejo amorfo y el compuesto cristalino en la mezcla resultante de las formas sólidas. Por ejemplo, cuando el complejo amorfo del ácido o base y el compuesto tienen una estequiometría de 1:1, la preparación de dicho complejo con una proporción de 2:1 moles entre el compuesto y el ácido o base tendrá como resultado una forma sólida del 50 % del complejo amorfo y 50 % del compuesto cristalino. Dicha mezcla de formas sólidas puede ser beneficiosa como fármaco, por ejemplo, proporcionando un compuesto amorfo que tiene propiedades biofarmacéuticas mejoradas junto con el compuesto cristalino. El componente amorfo estaría más rápidamente biodisponible mientras que el componente cristalino tendría una biodisponibilidad retrasada. Dicha mezcla puede proporcionar una exposición rápida y prolongada del compuesto activo.

65 Como se usa en la presente memoria, el término "complejo" se refiere a una combinación de un compuesto farmacéuticamente activo y una especie molecular adicional que forma o produce una especie química nueva en una forma sólida. En algunos casos, el complejo puede ser una sal, por ejemplo, en donde las especies moleculares adicionales proporcionan un contraión ácido/base a un grupo ácido/base del compuesto resultante en una

interacción ácido:base que forma una sal típica. Aunque dichas formas de sal son normalmente sustancialmente cristalinas, también pueden ser parcialmente cristalinas, sustancialmente amorfas o formas amorfas. En algunos casos, las especies moleculares adicionales, en combinación con el compuesto farmacéuticamente activo, forma un co-cristal no salino, es decir, el compuesto y las especies moleculares no interactúan por medio de una interacción base:ácido típica, aunque forman una estructura sustancialmente cristalina. Los co-cristales también pueden formarse a partir de una sal del compuesto y una especie molecular adicional. En algunos ejemplos, el complejo es un complejo sustancialmente amorfo, que puede contener interacciones ácido:base de tipo sal que no forman cristales salinos típicos sino que en su lugar forman un sólido sustancialmente amorfo, es decir, un sólido cuyo patrón de difracción de rayos X de polvo no presenta picos pronunciados (es decir, presenta un halo amorfo).

Como se usa en la presente memoria, el término "estequiometría" se refiere a la proporción molar entre dos o más reactivos que se combinan para formar un complejo, por ejemplo, la proporción molar entre el ácido o base y el compuesto que forma un complejo amorfo. Por ejemplo, una mezcla 1:1 del ácido o base con el compuesto (es decir, 1 mol del ácido o base por mol del compuesto) dando lugar a una forma de sólido amorfo que tiene una estequiometría de 1:1.

Como se usa en la presente memoria, el término "composición" se refiere a una preparación farmacéutica apropiada para la administración a un sujeto animal pretendido para propósitos terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo incluyendo cualquier forma sólida del mismo. La composición puede incluir al menos un componente farmacéuticamente aceptable adicional para proporcionar una formulación mejorada del compuesto, tal como un portador o excipiente apropiado.

El término "farmacéuticamente aceptable" indica que el material indicado no tiene propiedades que causarían que un médico razonablemente prudente evite la administración del material al paciente teniendo en cuenta la enfermedad o trastornos a tratar y la ruta respectiva de administración. Por ejemplo, es comúnmente requerido que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

En el contexto presente, el término "terapéuticamente efectivo" o "cantidad efectiva" indica que los materiales o la cantidad del material es efectiva para prevenir, aliviar o aminorar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno médico y/o para prolongar la supervivencia del sujeto a tratar. Como se divulga en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente efectiva" del Compuesto I se refiere a dicha dosis y/o administración durante dichos periodos de tiempo necesarios para inhibir el gen b-Raf humano que contiene la mutación V600E. Además, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una en la cual los efectos terapéuticamente beneficiosos globales compensan los efectos secundarios indeseables o tóxicos. Una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto I puede variar de acuerdo con el estado de la enfermedad, la edad y el peso del sujeto que está siendo tratado. Por lo tanto, las posologías se ajustan generalmente a los requisitos individuales en cada caso particular y están dentro del alcance de la técnica. Una dosis diaria apropiada para la administración del Compuesto I a un humano adulto puede ser desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 3200 mg o desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 2000 mg, aunque el límite superior puede excederse cuando se indica. Una dosis diaria del Compuesto I puede administrarse como una dosis única, en dosis divididas o para administración parenteral, puede administrarse como inyección subcutánea.

En el presente contexto, los términos "sinérgicamente efectivo" o "efecto sinérgico" indica que dos o más compuestos que son terapéuticamente efectivos, cuando se usan en combinación proporcionan efectos terapéuticos mejorados mayores que el efecto aditivo que se esperaría con base en el efecto de cada compuesto usado por sí mismo.

Como se usa en la presente memoria, el término "modulación" o "modular" se refiere a un efecto para alterar una actividad biológica especialmente una actividad biológica asociada con una biomolécula particular tal como una proteína quinasa. Por ejemplo, un agonista o antagonista de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ejemplo, una enzima, aumentando (por ejemplo, agonista, activador) o disminuyendo (por ejemplo, antagonista, inhibidor) la actividad de la biomolécula, tal como una enzima. Dicha actividad está generalmente indicada en términos de una concentración inhibidora (CI_{50}) o concentración de excitación (CE_{50}) del compuesto para un inhibidor o activador, respectivamente con respecto a, por ejemplo una enzima.

Los aspectos adicionales y realizaciones serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma 1 polimorfa cristalina del Compuesto I.

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma 2 polimorfa cristalina del Compuesto I.

La Figura 3 es una comparación del patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma 2 polimorfa cristalina y la sal mesilato del Compuesto I.

La Figura 4 es una comparación del patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma 2 polimorfa cristalina y la sal tosilato del Compuesto I.

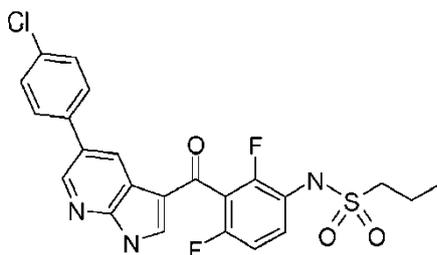
5 La Figura 5 es un dibujo esquemático de una configuración ilustrativa para la fabricación de una dispersión de sólidos (FDS) de acuerdo con las etapas a) a d), más específicamente de acuerdo con el Ejemplo 22 de la presente invención.

La Figura 6 es un dibujo esquemático detallado de la unidad de mezclado de alta cizalladura ((6) de la Figura 5).

10 Las Figuras 7A y 7B proporcionan una comparación de los patrones de rayos X obtenidos de dos lotes de dispersiones de sólidos que contienen HPMCAS y el Compuesto I, fabricado vía precipitación en el mezclador de alta cizalladura de acuerdo con el método divulgado en el Ejemplo 22 (ver la Figura 7A) y mediante precipitación por pulverización convencional (ver la Figura 7B).

15 Descripción detallada

{3-[5-(4-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico, es un compuesto con la siguiente estructura:



20 {3-[5-(4-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (Compuesto I)

25 En algunas realizaciones, el Compuesto I es un inhibidor de la b-raf quinasa. Normalmente, el funcionamiento de la b-Raf es el de una quinasa que está implicada en la transmisión de señales desde la membrana celular al núcleo y está activa solamente cuando se necesita para la transmisión de dichas señales. La b-Raf mutante, sin embargo, está constantemente activa y, por lo tanto, juega un papel en el desarrollo de tumores. El gen b-Raf mutante que contiene una mutación V600E se ha asociado a diversos tumores, por ejemplo, cáncer colorrectal, melanoma y
30 cáncer de tiroides. La {3-[5-(4-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico se dirige específicamente al b-Raf mutante que contiene la mutación V600E. Por consiguiente, dicho inhibidor se usa en la inhibición de tumores, particularmente tumores sólidos tales como el melanoma. Como se ha señalado antes, el término "Compuesto I", como se usa en la presente memoria, se referirá a la {3-[5-(4-Cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico, así como cualquier sal
35 de la misma.

Los compuestos que tienen baja solubilidad en agua (por ejemplo, ciertos compuestos en forma cristalina) tienen una baja tasa de disolución, y como un resultado pueden presentar poca biodisponibilidad. Los compuestos poco biodisponibles pueden presentar problemas para la administración terapéutica a un paciente, frecuentemente debido
40 a la imprevisibilidad en la dosis/efectos de terapia causados por la absorción errática del compuesto por el paciente. Por ejemplo, la ingesta de alimentos puede afectar a la capacidad del paciente para absorber dichos compuestos poco biodisponibles, lo que requiere además posiblemente posologías que tengan en cuenta el efecto del alimento. Además, cuando se administra, se puede requerir un mayor margen de seguridad para la dosis como resultado de los efectos de dosis impredecibles. Además, debido a la poca biodisponibilidad, puede precisarse una dosis grande
45 del compuesto para lograr un efecto terapéutico deseado, lo que además puede conducir posiblemente a efectos secundarios indeseados.

Las formas amorfas del Compuesto I tienen una mayor solubilidad en agua en comparación con la forma cristalina, pero son inestables ya que tienen tendencia a cristalizar. Además, se desea formular el Compuesto I de manera que
50 pueda existir de forma estable principalmente en forma amorfa.

Por lo tanto, en algunos aspectos y realizaciones divulgadas y descritas en esta memoria, se proporcionan técnicas, métodos y composiciones para mejorar la solubilidad y/o biodisponibilidad del Compuesto I. En ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones y métodos que implican el Compuesto I en una composición, forma o formulación en
55 la cual tiene una solubilidad en agua y/o biodisponibilidad mejoradas en comparación con el Compuesto I en una forma cristalina, o el Compuesto I en una forma fundamentalmente cristalina.

En algunas realizaciones se proporcionan composiciones que incluyen el Compuesto I en una forma amorfa del compuesto. La forma amorfa del Compuesto I puede tener solubilidad mejorada en agua en comparación con el Compuesto I en una forma cristalina. En ciertas realizaciones, las formulaciones del Compuesto I en las cuales el Compuesto I existe de forma establemente en forma amorfa pueden llevarse a cabo, por ejemplo, mediante la
 5 inmovilización del compuesto dentro de una matriz formada por un polímero. Ver, por ejemplo, la Patente Estadounidense N° 6.350.786.

Dispersiones de sólidos v Complejos moleculares sólidos del Compuesto I v un Polímero

10 En algunos aspectos y realizaciones se proporcionan dispersiones de sólidos y complejos moleculares sólidos que incluyen el Compuesto I. Por ejemplo, el Compuesto I puede dispersarse dentro de una matriz formada por un polímero en su estado sólido, de tal modo, que está inmovilizada en su forma amorfa. En algunas realizaciones, el polímero puede evitar la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular o fuerzas de dispersión débiles entre dos o más moléculas de fármacos del 10 Compuesto I. Ver por ejemplo, Matsumoro y Zografi, Pharmaceutical Research, Vol. 16, No. 11, p 1722-1728, 1999. En ciertas realizaciones, la dispersión de sólidos proporciona un área superficial grande, lo que permite una mayor disolución y biodisponibilidad del Compuesto I. En ciertas realizaciones, una dispersión de sólidos o complejo molecular sólido incluye una cantidad terapéuticamente efectiva del Compuesto I.

20 El Compuesto I puede estar presente en la dispersión de sólidos en una cantidad de desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 50 %, en peso o desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 40 % en peso o desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 35 % en peso o desde aproximadamente 25 % hasta aproximadamente 30 % en peso. En realizaciones relacionadas, un polímero está presente en la dispersión de sólidos en una cantidad de desde aproximadamente 0 % hasta aproximadamente 50 % en peso o desde
 25 aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 60 % en peso; o desde 10 % hasta aproximadamente 70 % en peso. Un polímero puede estar presente en la dispersión de sólidos en una cantidad mayor de aproximadamente 10 % en peso; o mayor de aproximadamente 20 % en peso; o mayor de aproximadamente 30 % en peso; o mayor de aproximadamente 40 % en peso; o mayor de aproximadamente 50 % en peso. En una realización preferida, la dispersión de sólidos es aproximadamente 30 % en peso del Compuesto I y aproximadamente 70 % en peso del
 30 polímero.

La dispersión de sólidos puede comprender el Compuesto I dispersado en un polímero no iónico. Esta puede llevarse a cabo mediante varios medios, incluyendo: (A) fusionar el polímero y disolver el compuesto en el polímero y posteriormente enfriar la mezcla y (B) disolver tanto el compuesto de interés como el polímero en un disolvente orgánico y evaporar el disolvente, por ejemplo, en un evaporador giratorio. La dispersión de sólidos resultante puede comprender el compuesto dispersado en el polímero en forma amorfa.
 35

Una dispersión de sólidos puede formarse dispersando el Compuesto I en un polímero iónico. Dicha dispersión de sólidos puede resultar en estabilidad incrementada del 10 Compuesto I. Esto puede llevarse a cabo mediante varios medios, incluyendo los métodos anteriormente descritos para usar en la formación de una dispersión en un polímero no iónico. Debido a que los polímeros iónicos tienen solubilidad dependiente del pH en los sistemas acuosos, la dispersión de sólidos resultante del Compuesto I y el polímero puede ser estable al pH bajo del estómago y liberar el Compuesto I en el intestino a un pH mayor de es el sitio de absorción. En realizaciones preferidas, el Compuesto I en dichas dispersiones de sólidos con un polímero iónico además puede ser, por lo tanto, menos capaz de separarse del polímero y puede inmovilizarse por el polímero en su forma amorfa. Cualquier polímero iónico puede usarse en la práctica de la presente invención. Los ejemplos de dichos polímeros iónicos incluyen succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP) y copolímeros del ácido metacrílico. Dado que un objetivo de formular el Compuesto I en un complejo con un polímero aniónico es permitir que el Compuesto I sea inmovilizado de manera que exista primeramente en forma amorfa, se prefiere un polímero que sea capaz de inmovilizar el Compuesto I de manera que exista primeramente en una forma amorfa durante un periodo de tiempo prolongado. Se ha observado que los polímeros tales como HPMC-AS y Eudragit® L 100-55 (un copolímero del ácido metacrílico) son capaces de inmovilizar el Compuesto I de manera que exista primeramente en una forma amorfa durante al menos cuatro semanas cuando se conserva a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Como tal, HPMC-AS y Eudragit® L 100-55 son polímeros preferidos para usarse en ciertas realizaciones de la presente invención.
 40
 45
 50
 55

El HPMC-AS (HPMCAS o AQOAT™, que se pueden adquirir, por ejemplo, en Shin-Etsu) es un polímero particularmente preferido para usarse en la práctica de ciertas realizaciones de la presente invención. Está disponible en los siguientes grados: AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG y AS-HG. El HPMC-AS es un polímero de alto peso molecular, relativamente insoluble en agua, aniónico con una solubilidad en agua dependiente del pH, que produce la disolución a un pH de 5,2 y superior. Dicha disolución puede ajustarse entre un pH de 5,2 y 6,5 de acuerdo con los grados de HPMC-AS usados. El HPMC-AS puede ser relativamente resistente a la descomposición en el ambiente ácido del estómago y a temperaturas normales de conservación. Al mismo tiempo, dado que el HPMC-AS se disuelve a un pH de 5,2 y superior, este se disuelve en el ambiente básico del intestino, permitiendo así una mayor absorción del Compuesto I y permitiendo además una mayor biodisponibilidad del Compuesto I. Por consiguiente, en ciertas realizaciones de la invención, el Compuesto I está en una dispersión de sólidos con al
 60
 65

menos un polímero seleccionado de los grados HPMC-AS como los mencionados anteriormente. Se contempla, sin embargo, que también pueda usarse una mezcla de dos o más de los grados HPMC-AS de acuerdo con la presente invención.

5 La relación entre la cantidad en peso del Compuesto I dentro del complejo sólido y la cantidad en peso del polímero iónico en el mismo es desde aproximadamente 1:9 hasta aproximadamente 1:1. Como se divulga en la presente memoria, la relación entre la cantidad en peso del Compuesto I dentro del complejo sólido y la cantidad en peso del polímero iónico en el mismo es desde aproximadamente 2:8 hasta aproximadamente 4:6. En una realización preferida de la invención, la relación entre la cantidad en peso del Compuesto I dentro del complejo sólido y la
10 cantidad en peso del polímero iónico en el mismo es aproximadamente 3:7.

El Compuesto I puede estar inmovilizado de manera que está principalmente en forma amorfa dentro del complejo hasta tres semanas de conservación a 40 °C y 75 % de humedad relativa. El Compuesto I se puede inmovilizar de manera que está fundamentalmente en forma amorfa dentro del complejo hasta un mes de conservación a 40 °C y
15 75 % de humedad relativa. El Compuesto I se puede inmovilizar de manera que fundamentalmente esté en forma amorfa dentro del complejo durante más de dos meses de conservación a 40 °C y 75 % de humedad relativa. El Compuesto I puede estar inmovilizado, de manera que esté fundamentalmente en forma amorfa dentro del complejo durante más de tres meses de conservación a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

20 El HPMC-AS puede estar presente en la dispersión de sólidos en la cantidad de desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 50 % en peso; o desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 60 % en peso; o desde 10 % hasta aproximadamente 70 % en peso. Como se divulga en la presente memoria, el HPMC-AS puede estar presente en la dispersión de sólidos en una cantidad mayor de aproximadamente 10 % en peso; o mayor de aproximadamente 20 % en peso; o mayor de aproximadamente 30 % en peso; o mayor de aproximadamente 40 %
25 en peso; o mayor de aproximadamente 50 % en peso.

La presente invención también se relaciona con composiciones que comprenden una dispersión de sólidos o complejo molecular sólido como se divulga en la presente memoria. La composición puede además de la dispersión de sólidos o del complejo molecular sólido, comprender vehículos inorgánicos u orgánicos terapéuticamente inertes (por ejemplo, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables). La composición farmacéutica también puede contener agentes adicionales, tales como agentes conservantes, agentes de solubilización, agentes de estabilización, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes. La
30 composición también puede contener compuestos terapéuticamente activos adicionales o más de un compuesto/complejo de polímero terapéuticamente activo (por ejemplo, una dispersión de sólidos o complejo molecular sólido).
35

En ciertas realizaciones, la composición incluye la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido suspendido en un vehículo acuoso que contiene hidroxipropilcelulosa (HPC). En una realización especialmente preferida, el
40 vehículo contiene aproximadamente 2 % en peso de HPC. En una realización preferida, la composición incluye dióxido de silicio coloidal (sílice).

La adición de dióxido de silicio coloidal además puede aumentar aún más la estabilidad de la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido. En una realización especialmente preferida, la composición incluye al menos
45 aproximadamente 0,5 % en peso del dióxido de silicio coloidal.

En ciertas realizaciones se proporcionan composiciones que incluyen el Compuesto I (por ejemplo en una dispersión de sólidos o complejo molecular sólido) y crospovidona (o poliplasdon XL; un agente disgregante para la forma farmacéutica), estearato de magnesio (un lubricante que puede usarse en las operaciones de encapsulación y
50 formación de comprimidos) y/o croscarmelosa de sodio (AcDiSol; un agente disgregante).

En una realización especialmente preferida, la composición comprende la dispersión de sólidos o el complejo molecular sólido suspendido en un vehículo acuoso que está en hasta el 2 % en peso de HPC y al menos aproximadamente 0.5 % en peso del dióxido de silicio coloidal.
55

Método para la elaboración de un complejo molecular sólido del compuesto I y un polímero iónico

También se proporcionan métodos para fabricar complejos moleculares sólidos como se divulga en la presente memoria y composiciones que comprenden complejos moleculares sólidos. En el método, el Compuesto I puede ser
60 microprecipitado con un polímero como se divulga en la presente memoria (por ejemplo, HPMC-AS). La microprecipitación puede llevarse a cabo por cualquier medio conocido en la técnica, por ejemplo: secado por pulverización o liofilización; precipitación controlada con disolvente; precipitación controlada por pH; extrusión de fusión en caliente y tecnología de fluidos supercríticos. Cada uno de estos métodos se describe en mayor detalle a continuación.
65

Una vez que la dispersión de sólidos precipita de la solución usando los diferentes métodos, se puede recuperar mediante procedimientos conocidos por aquellos expertos en la materia, por ejemplo, mediante filtración, centrifugación, lavado, etc. El complejo molecular sólido recuperado posteriormente puede secarse (por ejemplo, al aire, en un horno o en vacío) y el sólido resultante puede molerse, pulverizarse o micronizarse dando un polvo fino por medios conocidos en la técnica. La forma de polvo de la dispersión de sólidos puede dispersarse posteriormente en un vehículo para formar una composición farmacéutica. A la composición se puede añadir al menos aproximadamente 0,5 % p/p de dióxido de silicio coloidal.

a) Proceso de secado por pulverización o liofilización

El compuesto I y un polímero (por ejemplo, HPMC-AS) pueden disolverse en un disolvente común que tiene un bajo punto de ebullición, por ejemplo etanol, metanol, acetona, etc. Mediante el secado por pulverización o por liofilización, el disolvente se evapora mediante evaporación instantánea a una temperatura cercana al punto de ebullición del mismo o a alto vacío (baja presión de vapor), dejando el Compuesto I precipitado en una matriz formada por el polímero. Como se divulga en la presente memoria, el Compuesto I está en una forma de sal mesilato o tosilato y, por lo tanto, preferiblemente tiene una mayor solubilidad.

b) Precipitación controlada con disolvente

El Compuesto I y un polímero (por ejemplo, HPMC-AS) pueden disolverse en un disolvente común, por ejemplo dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil pirrolidona (NMP), etc. La solución del compuesto I/polímero se añade a agua fría (0 a 7 °C, preferiblemente de 2 a 5 °C) ajustada a un pH apropiado (por ejemplo, un pH apropiado es un pH de 3 o menos). Esto provoca que el Compuesto I microprecipite en una matriz formada por el polímero (por ejemplo, HPMC-AS). El microprecipitado puede lavarse varias veces con medio acuoso hasta que el disolvente residual caiga por debajo de un límite aceptable para ese disolvente. Un "límite aceptable" para cada disolvente se determina en virtud de las Directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH).

En una realización preferida, se forma una solución que comprende el Compuesto I, un disolvente orgánico (tal como dimetilformamida, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil pirrolidona (NMP) y similares) y el polímero iónico. El disolvente orgánico es preferiblemente DMA a 20 a 25 °C. La solución puede formarse disolviendo primero el Compuesto I en el disolvente orgánico. A continuación, agitando, se añade el polímero. La mezcla posteriormente se calienta a una temperatura entre aproximadamente 50 a aproximadamente 110 °C, preferiblemente a aproximadamente 70 °C.

También se forma una segunda solución que es HCl 0,01 N. Esta será en la presente memoria la denominada "fase acuosa". La fase acuosa tiene una temperatura entre aproximadamente 0 y aproximadamente 60 °C, preferiblemente entre 5 y 15 °C.

La fase acuosa posteriormente se hace circular a través de la cámara de mezclado de un mezclador de alta cizalladura mientras la fase orgánica se añade a la cámara mientras la cámara está funcionando. La dosificación puede llevarse a cabo con, por ejemplo, una bomba de engranaje, una bomba de manguera o una bomba de jeringa. La dosificación se puede llevar a cabo usando una bomba de engranaje con una boquilla inyectora señalada en la cámara de mezclado. La cámara de mezclado preferiblemente comprende un rotor y un inductor. El rotor y el inductor pueden por ejemplo, cada uno tener una o dos filas de dientes. En una divulgación preferida de la presente memoria, el rotor y el inductor tienen cada uno fila de dientes. La velocidad de la punta del rotor preferiblemente se ajusta a entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25 m/seg.

Durante el proceso de mezclado, el Compuesto I y el polímero precipitan, produciendo una suspensión de partículas del complejo del Compuesto I y el polímero en medio orgánico acuoso. La suspensión puede someterse a continuación a varios pases a través de una unidad de dispersión para ajustar el tamaño de la partícula de las partículas del compuesto. La suspensión posteriormente puede centrifugarse y lavarse con fase acuosa varias veces para eliminar el disolvente orgánico y posteriormente lavarse una vez con agua pura. El producto obtenido posteriormente puede desaglomerarse y secarse para obtener el complejo sólido de la presente invención. Durante el proceso de secado, la temperatura del complejo está preferiblemente por debajo de 40 °C para evitar la recristalización del Compuesto I.

En ciertas realizaciones más específicas, el método anterior incluye las siguientes etapas:

(a) disolver el Compuesto I y HPMCAS en el mismo disolvente orgánico para proporcionar una sola fase orgánica;

(b) añadir continuamente la fase orgánica obtenida en (a) en una fase acuosa que está presente en una cámara de mezclado, estando dicha cámara de mezclado equipada con una unidad de mezclado de alta cizalladura y dos aberturas adicionales que conectan dicha cámara de mezclado con un bucle cerrado, en la que dicha fase acuosa se circula y pasa a través de la cámara de mezclado;

(c) precipitar una mezcla que consiste en la forma amorfa del Compuesto I y HPMCAS de la fase acuosa mencionada en (b), mientras el mezclador de alta cizalladura está funcionando y dicha fase acuosa se pasa a través de la cámara de mezclado en un bucle cerrado, dando lugar a la formación de una suspensión acuosa del precipitado;

(d) circulación continua de la suspensión acuosa a través de la cámara de mezclado mientras la unidad de mezclado de alta cizalladura está funcionando y después de que la solución orgánica preparada en (a) se haya agregado completamente a la fase acuosa hasta que se obtenga un tamaño de partícula y/o distribución del tamaño de las partículas definida;

(e) aislar la fase sólida de la suspensión;

(f) lavar la fase sólida aislada con agua y

(g) desaglomerar y secar la fase sólida.

En realizaciones aún más específicas, el método presentes incluyen las etapas, en las que

- la fase orgánica de la etapa (a) anterior es una solución al 35 % del Compuesto I y HPMCAS en DMA, siendo la relación entre el Compuesto I y HPMCAS del 30 % al 70 % (p/p) y
- la adición continua en la etapa (b) anterior se logra mediante una boquilla inyectora que se orienta en un ángulo entre 40 y 50° respecto al eje longitudinal del mezclador de alta cizalladura y que está a una distancia de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mm del rotor de dicho mezclador de alta cizalladura que está funcionando con una velocidad de punta de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 m/seg.

El presente método puede incluir la etapa, en la que

- la adición continua en la etapa (b) anterior se logra mediante una boquilla inyectora que se orienta en un ángulo de 45° respecto al eje longitudinal del mezclador de alta cizalladura y que está a una distancia de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mm del rotor de dicho mezclador de alta cizalladura que está funcionando con una velocidad de punta de aproximadamente 25 m/seg.

El presente método puede incluir la etapa, en la que

- el secado de la etapa (g) anterior se logra mediante secado en lecho fluidizado.

En la presente memoria se divulgan dispersiones de sólidos obtenidas por el método anteriormente mencionado.

El precipitado seco obtenido por el método anterior además puede procesarse además para dar cualquier tipo de preparaciones farmacéuticas o formas farmacéuticas sólidas, que son conocidas por un experto en la materia. Particularmente preferidas son las formas farmacéuticas, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, suspensiones y similares.

Consecuentemente, en la presente memoria se divulgan las preparaciones farmacéuticas así obtenidas.

El término "disolvente orgánico" mencionado en la etapa (a) significa cualquier disolvente orgánico en el que tanto el Compuesto I como el HPMCAS son miscibles. Los disolventes orgánicos preferidos son N-metilpirrolidona (NMP), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA) y similares, siendo la DMA la más preferida. La cantidad combinada del Compuesto I y HPMCAS juntos en la fase orgánica puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 15 a 40 % en peso, preferiblemente aproximadamente de 25 a 40, más preferiblemente de aproximadamente 35 % en peso. La relación en peso del Compuesto I/HPMCAS en el disolvente orgánico es de aproximadamente 30/70 % en peso, respectivamente. Preferiblemente, la temperatura del disolvente orgánico se ajusta entre 50 y 110 °C, preferiblemente 60 y 90 °C, lo más preferido a aproximadamente 70 °C antes de su adición a la cámara de mezclado como se mencionó en la etapa (b). La mezcla del Compuesto I y HPMCAS en el disolvente orgánico también se designa en la presente memoria como la "fase orgánica" o "fase DMA".

El término "fase acuosa" mencionado en la etapa (b) preferiblemente consiste en agua ácida (pH<7, preferiblemente menos que 3), más preferiblemente ácido clorhídrico (HCl) 0,01 N. La fase acuosa se conservó en una temperatura entre aproximadamente 0 y aproximadamente 60 °C, preferiblemente entre aproximadamente 0 y 20 °C, lo más preferido entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 °C, lo más preferiblemente aproximadamente 5 °C. La fase acuosa circula fuera de la válvula inferior de su depósito ((1) de la Fig. 5) debido a la corriente creada por el mezclador de alta cizalladura o con una bomba auxiliar, preferiblemente una bomba de lóbulo giratorio, pasando a continuación a través del mezclador de alta cizalladura, de nuevo dentro del depósito. Preferiblemente, la salida del bucle se coloca bajo el nivel de fluido mantenido en el depósito para prevenir la formación de espuma.

La adición de la fase orgánica a la cámara de mezclado como se menciona en la etapa 5 (b) anterior se logra mediante una boquilla inyectora que directamente se dirige a la fase acuosa. Se puede usar cualquier boquilla convencional conocida por el experto en la materia. Las boquillas inyectoras preferidas muestran la geometría central o acéntrica y tienen un diámetro de aproximadamente 1 a 10 mm. Se prefieren especialmente la geometría acéntrica (no centrada) y un diámetro de 5 mm. La boquilla inyectora puede dirigirse al rotor de la unidad de mezclado de alta cizalladura en un ángulo entre 0 y 90°, preferiblemente entre 40 y 50 °C, lo más preferiblemente en 45° (α , Fig. 6). Durante el proceso de acuerdo con la presente invención, la distancia entre el punto de la boquilla inyectora y la punta del rotor de la unidad de mezclado de alta cizalladura es de aproximadamente 1 a 10 mm, preferiblemente aproximadamente 2 a 4 mm y lo más preferiblemente aproximadamente 2,6 mm. La adición de la fase orgánica preferiblemente se lleva a cabo en las proporciones de dosificación de aproximadamente 60/1 a aproximadamente 300/1 (proporción entre la fase acuosa/fase orgánica durante la precipitación), preferiblemente de aproximadamente 70/1 a aproximadamente 120/1 y lo más preferiblemente en aproximadamente 100/1. La proporción final entre la fase acuosa/fase orgánica después de la precipitación está en el intervalo de aproximadamente 5/1 - 12/1 preferiblemente 7/1 - 10/1 y lo más preferiblemente en 8.5/1.

Mientras la fase orgánica se añade (inyecta) en la fase acuosa de la cámara de mezclado, la unidad de mezclado de alta cizalladura está funcionando. Se puede aplicar cualquier unidad de mezclado de alta cizalladura convencional (unidad de rotor/estator) conocida por la persona experta en la técnica. La geometría del rotor preferida de acuerdo con la presente invención usa una unidad de rotor/estator con una sola fila de dientes radiales o doble fila de dientes o combinación de los mismos. La velocidad de la punta del rotor es aproximadamente 15 a aproximadamente 25 m/seg, preferiblemente 25 m/seg.

Después de completar la adición de la fase orgánica a la fase acuosa, la suspensión obtenida, es decir, el precipitado que consiste en el Compuesto I amorfo y HPMCAS en la fase acuosa, se hace circular además es circulado en el bucle cerrado que contiene la unidad de mezclado de alta cizalladura. Fuera de la unidad de mezclado de alta cizalladura la circulación puede llevarse a cabo con la ayuda de una bomba auxiliar, preferiblemente una bomba de lóbulo giratorio. La suspensión se pasa a través de la unidad de mezclado de alta cizalladura varias veces, hasta el momento en que se obtiene un tamaño de partícula y/o distribución del tamaño de partículas deseado. Habitualmente la suspensión se pasa a través de la unidad de mezclado de alta cizalladura aproximadamente 1 a 60 veces, lo más preferiblemente 6 veces. El tamaño de partícula y/o la distribución del tamaño de las partículas pueden determinarse por técnicas estándar, bien conocidas por el experto en la materia, tal como por ejemplo dispersión dinámica de luz. El tamaño de las partículas preferido de acuerdo con la presente invención está en el intervalo de $D_{50} = 80 - 230 \mu\text{m}$ preferiblemente $D_{50} = 80 - 160 \mu\text{m}$.

El aislamiento de la dispersión de sólidos (PGM) de acuerdo con la etapa (e) anterior puede llevarse a cabo usando las técnicas de filtrado convencional o centrifugado convencionales. Antes del aislamiento, la suspensión preferiblemente se ajusta a aproximadamente 5 a 10 °C. Posteriormente, la dispersión de sólidos aislada se lava con agua ácida, preferiblemente HCl 0,01 N seguido por el lavado con agua pura para eliminar sustancialmente el disolvente orgánico (etapa (f)). La dispersión de sólidos (húmeda) aislada (PGM) usualmente muestra un contenido de agua entre 60 y 70 % (p/p), la cual preferiblemente se seca antes de cualquier procesamiento posterior. El secado puede llevarse a cabo usando cualquier técnica estándar conocida por una persona experta en la técnica, por ejemplo usando un secador de cabina a temperaturas entre 30 y 50 °C, preferiblemente a aproximadamente 40 °C y a presión reducida, preferiblemente por debajo de 20 mbar. Pueden combinarse o usarse secuencialmente varios procedimientos de secado, siendo especialmente preferido el uso del secado en lecho fluidizado como la etapa de secado final de acuerdo con la presente invención.

Un método específico para fabricar el PGM (HPMCAS-Compuesto I) de acuerdo con las etapas a) a g) anteriores se describe en el Ejemplo 10, el cual constituye una realización preferida adicional de la presente invención. La estabilidad de la dispersión de sólidos (PGM) como se obtiene por el método del Ejemplo 22 se comparó con la estabilidad de un PGM obtenida mediante la precipitación por pulverización convencional. La "precipitación por pulverización convencional" significa que la fase orgánica se pulverizó sobre la fase acuosa a través de una boquilla que se coloca fuera de la fase acuosa, por encima de su superficie como es el caso de muchas técnicas de precipitación por pulverización convencionales. Todos los demás parámetros del proceso son los mismos para ambos métodos. La estabilidad, además de la inhibición de la re-cristalización del Compuesto I, se determina mediante las mediciones de la difracción de los rayos X usando una configuración de dispersión de rayos X de ángulo amplio convencional como es bien conocido por un experto en la materia. La preparación de la muestra fue idéntica para ambos PGM. Las muestras se trataron en una cámara climática (50 °C y 90 % de humedad (HR)) durante varias horas en los respectivos días (0 h, 14 h, 41 h, 4 d, 6 d, 13 d) antes de las mediciones de rayos X. Los resultados se muestran en la Figura 7A para el PGM obtenida de acuerdo con el Ejemplo 22 y en la Figura 7B para el PGM obtenida mediante el método convencional. Las curvas de rayos X más tempranas de ambos PGM muestran un halo amplio en la región del ángulo amplio con la ausencia de señales agudas, lo que demuestra, por lo tanto, que ambos materiales están en un estado amorfo. En varios días, las señales agudas ocurren en las curvas de rayos X obtenidas a partir del PGM fabricado mediante el método convencional (ver la Figura 7A), pero no en las curvas de rayos X obtenidas del PGM preparada usando el método divulgado en la presente memoria (ver la Figura 7A).

En resumen, los resultados presentados en las Figuras 7A y 7B demuestran que el PGM precipitado por pulverización es menos estable frente a la re-cristalización que el PGM precipitado de alta cizalladura como se evidencia por la ocurrencia temprana de las señales agudas en los difractogramas (ver la Figura 7B), los cuales pueden asignarse a la forma cristalina del Compuesto I. La línea inferior en cada figura representa la muestra inicial, las siguientes líneas de abajo a arriba 14 h, 41 h, 96 h, 6 d y 13 d de conservación en una cámara climática controlada (en 50 °C 90 % HR).

Los procesos novedosos como se proporcionan en la presente memoria pueden llevarse a cabo preferiblemente usando una configuración como se muestra en la Figura 5 acompañante.

Una configuración sustancialmente como se ilustra en la Figura 5 puede usarse para la preparación siguiente. Además, la Figura 5 contempla dos depósitos (recipientes) con medios de control de la temperatura, uno para proporcionar la fase acuosa a una temperatura controlada (1), el otro para proporcionar la fase orgánica a una temperatura controlada (2). Ambos recipientes además están equipados con agitadores automáticos (3). La fase acuosa se circula en un bucle cerrado (4) usando una bomba (5), mientras se pasa a través de una unidad de mezclado de alta cizalladura (6). La fase orgánica se añade a la fase acuosa dentro de la unidad de mezclado de alta cizalladura con la ayuda de una bomba de dosificación (7) y mediante una boquilla inyectora que se muestra en mayor detalle en la Fig. 6.

Como se muestra en la Figura 6, la boquilla (8) se coloca dentro de la fase acuosa dentro de la unidad de mezclado de alta cizalladura. La boquilla puede orientarse en ángulos (α) diferentes con respecto al rotor (9) de la unidad de mezclado de alta cizalladura y en distancias definidas (d) respecto a la punta del rotor.

La dispersión de sólidos, en particular el PGM obtenible de acuerdo con los métodos proporcionados puede usarse en una amplia variedad de formas para la administración de fármacos tal como el Compuesto I, incluidos los fármacos que son poco solubles en agua y en particular para las formas farmacéuticas orales. Formas farmacéuticas ilustrativas incluyen polvos o gránulos que pueden tomarse oralmente ya sea secos o reconstituidos mediante la adición de agua para formar una pasta, lechada, suspensión o solución; comprimidos, cápsulas o píldoras. Varios aditivos pueden mezclarse, molerse o granularse con la dispersión de sólidos como se divulga en la presente memoria para formar un material apropiado para las formas farmacéuticas anteriores. Los aditivos potencialmente beneficiosos pueden incluirse generalmente dentro de las clases siguientes: otros materiales de matriz o diluyentes, tensioactivos, agentes complejantes de fármacos o solubilizantes, agentes de relleno, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y modificadores del pH (por ejemplo ácidos, bases o tampones). Los ejemplos de otros materiales de matriz, agentes de relleno o diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, difosfato de calcio y almidón. Los ejemplos de tensioactivos incluyen lauril sulfato de sodio y polisorbato 80. Los ejemplos de los agentes complejantes de fármacos o solubilizantes incluyen polietilenglicoles, cafeína, ácido gálico y ciclodextrinas. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón de sodio, alginato de sodio, carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa de sodio y croscarmelosa de sodio. Los ejemplos de los aglutinantes incluyen metilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón y gomas tales como goma guar y tragacanto. Los ejemplos de los lubricantes incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio. Los ejemplos de los modificadores del pH incluyen ácidos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido succínico, ácido fosfórico y similares; tales como acetato de sodio, acetato potásico, óxido de calcio, óxido de magnesio, fosfato trisódico, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio y los similares y los tampones generalmente comprenden mezclas de ácidos y sales de dichos ácidos. Al menos una función de la inclusión de dichos modificadores del pH es para controlar la velocidad de disolución del fármaco, matriz de polímero o ambos, controlando por lo tanto controlando la concentración local de fármacos durante la disolución.

Los aditivos pueden incorporarse en la dispersión amorfa de sólidos durante o después de su formación. Además de los aditivos o excipientes anteriores, el uso de cualquier material y procedimientos convencionales para la formulación y preparación de las formas farmacéuticas orales usando las composiciones divulgadas en la presente memoria conocidas por un experto en la materia son potencialmente útiles.

Consecuentemente, también se divulgan en la presente memoria preparaciones farmacéuticas que contienen la dispersión de sólidos como se obtiene por un método como se describe en la presente memoria, en particular como se obtuvo de acuerdo con las etapas a) a g) como se mencionó anteriormente, y más particularmente como se obtuvo de acuerdo con los procesos descritos en el Ejemplo 22.

También se divulga en la presente memoria una dispersión de sólidos como la obtenida de acuerdo con el proceso presente para su uso como un medicamento, en particular una dispersión de sólidos que comprende HMPCAS y el Compuesto I, más particularmente la dispersión de sólidos como se obtuvo de acuerdo con las etapas a) a g) anterior o de acuerdo con el Ejemplo 22.

También se divulga en la presente memoria el uso de la dispersión de sólidos obtenible mediante las etapas presentes a) a g) o mediante el método del Ejemplo 22 en la fabricación de medicamentos para el tratamiento del cáncer, en particular tumores sólidos y más particularmente melanomas malignos (metastásicos).

Además, en la presente memoria se divulga la dispersión de sólidos como se obtiene de acuerdo con las etapas a) a g) anteriores o el método del Ejemplo 22 para su uso como un medicamento para el tratamiento del cáncer, en particular tumores sólidos y más particularmente el melanoma maligno (metastásico).

5 c) Precipitación controlada por pH

El proceso implica la microprecipitación del Compuesto I en un polímero iónico (por ejemplo, HPMC-AS). En este proceso, el Compuesto I y el polímero se disuelven a un pH alto y precipitado reduciendo el pH de la solución o viceversa.

10 En una realización preferida, el polímero es HPMC-AS que es insoluble a un pH bajo. El Compuesto I y el HPMC-AS se disuelven en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil pirrolidona (NMP) y similares. El pH de la solución se disminuye a continuación, por ejemplo, añadiendo un ácido. La adición del ácido incluye el mezclado del Compuesto I y la solución de polímero y el ácido, 15 por ejemplo, mediante la adición de ácido al Compuesto I y la solución de polímero, añadiendo el Compuesto I y la solución de polímero al ácido o mezclando los dos simultáneamente. A un pH más bajo, tanto el Compuesto I como el HPMC-AS precipitan simultáneamente, lo que tiene como resultado un complejo molecular sólido que contiene el Compuesto I embebido en una matriz formada por HPMC-AS. El complejo molecular sólido resultante posteriormente puede lavarse con agua para eliminar el disolvente orgánico.

20 d) Proceso de extrusión de fusión en caliente

La microprecipitación del Compuesto I en un polímero (tal como HPMC-AS) puede lograrse en ciertas realizaciones mediante un proceso de extrusión de fusión en caliente. El Compuesto I y el polímero se mezclan y a continuación se alimentan continuamente en un extrusor controlado por temperatura lo que provoca que el Compuesto I se disperse molecularmente en el polímero fundido. El extruido resultante se enfría a temperatura ambiente y se muele en un polvo fino.

30 e) Proceso de fluido supercrítico

En este proceso el Compuesto I y un polímero (tal como HPMC-AS) se disuelven en un fluido supercrítico tal como nitrógeno líquido o dióxido de carbono líquido. El fluido supercrítico posteriormente se elimina por evaporación dejando el Compuesto I microprecipitado en la matriz formada por el polímero. En un método diferente, el Compuesto I y un polímero (tal como HPMC-AS) se disuelven en un disolvente apropiado. A continuación puede formarse un polvo microprecipitado pulverizando la solución en un fluido supercrítico que actúa como un antidisolvente.

El complejo molecular sólido resultante preparado por cualquier método puede además procesarse para proporcionar la biodisponibilidad apropiada. El complejo molecular sólido puede procesarse mediante compactación con rodillo, por ejemplo, el complejo y otros polvos pueden mezclarse y compactarse con rodillo para formar una hoja o cinta que posteriormente se muele, mezcla con otros excipientes y se encapsula en cubiertas de cápsulas de gelatina dura 2-pc con la concentración deseada.

45 Determinación de si el Compuesto I está en forma amorfa

Se puede determinar mediante varios medios si el Compuesto I se ha inmovilizado con éxito en la forma amorfa, incluyendo la difracción de rayos X. Además, la temperatura de la transición vítrea del complejo puede medirse usando el DSC modulado y esto también puede proporcionar información acerca de si la dispersión es una multifase o monofase. Una monofase es indicativa de dicha movilización.

50 Polimorfos Cristalinos

(A) Cristalino polimorfo Forma 1

55 Se proporcionan polimorfos cristalinos {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico (Compuesto I). En una realización, se proporciona la Forma I del polimorfo cristalino, en la que el polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 4,7, 9,4, 11,0, 12,5 y 15,4 grados 2 θ . Como se divulga en la presente memoria, la Forma I del polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 4,7, 9,4, 10,0, 11,0, 12,5, 14,2, 15,4, 18,6 y 22,2 grados 2 θ . Como se divulga en la presente memoria, la Forma I del polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 4,7, 9,4, 10,0, 11,0, 12,5, 14,2, 15,4, 16,1, 18,6, 19,0, 22,2 y 26,8 grados 2 θ . Como se divulga en la presente memoria, la Forma I del polimorfo cristalino puede exhibir un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X de polvo de la FIG. 65 1. En la presente memoria se divulga una Forma I del polimorfo cristalino purificado. Como se divulga en la presente memoria, una Forma I del polimorfo cristalino purificado se puede usar en la preparación de una forma de sal tosilato

o mesilato de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico. Como se divulga en la presente memoria, se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende la Forma I del polimorfo cristalino y al menos un excipiente o vehículo.

- 5 Se proporcionan métodos para fabricar la Forma 1 del polimorfo cristalino de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico. El método puede incluir la recrystalización de cualquier forma de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico en una mezcla de una cetona inferior y un alcohol inferior, por ejemplo, acetona:etanol absoluto. La {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico puede
10 recrystalizar en acetona:etanol absoluto en una relación de desde 1:1 hasta 5:1, preferiblemente 2:1 por volumen.

(B) Cristalino polimorfo Forma 2

15 Se proporciona la Forma 2 del polimorfo cristalino de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico, en la que el polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 8,8, 9,2, 13,5, 19,1 y 24,4 grados 2θ . Como se divulga en la presente memoria, la Forma 2 del polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 6,7, 8,8, 9,2, 13,5, 15,0, 17,7, 19,1, 19,7, 21,4 y 24,4 grados 2θ . Como se divulga en la presente memoria, la Forma 2 del polimorfo exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene localizaciones de pico características de aproximadamente 6,7, 8,8, 9,2,
20 13,5, 14,1, 14,5, 15,0, 16,2, 17,0, 17,7, 19,1, 19,7, 21,4, 22,2, 24,1, 24,4, y 28,1 grados 2θ . Como se divulga en la presente memoria, la Forma 2 del polimorfo cristalino exhibe un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X de polvo de la FIG. 2. En la presente memoria se divulga una Forma 2 del polimorfo cristalino purificado. Como se divulga en la presente memoria, se puede usar una Forma
25 2 del polimorfo cristalino purificado en la preparación de una sal mesilato o tosilato de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico. En la presente memoria se divulgan se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende la Forma 2 del polimorfo cristalino y al menos un excipiente o vehículo

30 En la presente memoria se proporcionan métodos para fabricar la Forma 2 del polimorfo cristalino de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico, en los que el método comprende la cristalización directa de dimetilacetamida/metanol y la recrystalización de cualquier forma de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico en un éter adecuado (incluidos los éteres cíclicos), disolvente éster o cetona, tal como metil-t-butil éter:tetrahidrofurano, acetato de etilo o acetona. En una realización, la Forma 2 de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-
35 2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico se prepara por calentamiento/fusión de cualquier forma del compuesto y resoludificando.

Sal mesilato del Compuesto I

40 En la presente memoria se describe una forma de sal mesilato de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico. También se divulga en la presente memoria una forma de sal mesilato de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal mesilato puede ser sustancialmente
45 cristalina. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal mesilato puede ser parcialmente amorfa. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal mesilato puede ser sustancialmente amorfa. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal mesilato se puede usar en un proceso a granel microprecipitado para formular la sal en una forma amorfa. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal mesilato se puede generar in situ en un proceso a granel microprecipitado para formular la sal en una forma amorfa. También se divulga en la presente
50 memoria una composición que comprende la sal mesilato.

Sal tosilato del Compuesto I

55 Se proporciona una sal tosilato de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal tosilato puede ser sustancialmente cristalina. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal tosilato puede ser parcialmente amorfa. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal tosilato puede ser sustancialmente amorfa. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal tosilato se puede usar en un proceso a granel microprecipitado para formular la sal en una forma amorfa. Como se divulga en la presente memoria, la forma sal tosilato se puede generar in situ en un
60 proceso a granel microprecipitado para formular la sal en una forma amorfa. También se divulga en la presente memoria una composición que comprende la sal tosilato.

Dianas e indicaciones de la cinasa

65 Las proteínas cinasas juegan papeles clave en la propagación de señales bioquímicas en diversas vías biológicas. Se han descrito más de 500 cinasas y cinasas específicas se han implicado en un amplio abanico de enfermedades

o trastornos (es decir, indicaciones), incluyendo por ejemplo sin limitación, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurológica y otras enfermedades. Como tal, las cinasas representan importantes puntos de control para la intervención terapéutica de molécula pequeña. La descripción de proteínas cinasas diana específicas descritas en la presente memoria es la siguiente:

5 **A-Raf:** La cinasa A-Raf diana (es decir, homólogo 1 del oncogen viral 3611 del sarcoma murino v-raf) es una cinasa serina/treonina de 67,6 kDa codificada por el cromosoma Xp11.4-p11.2 (símbolo: ARAF). La proteína madura comprende el RBD (es decir, dominio enlazante de Ras) y el dominio de dedo de zinc de tipo forbol-éster/DAG y está involucrada en la transducción de señales mitogénicas de la membrana celular al núcleo. Los inhibidores A-Raf
10 pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurológicas tales como demencia multiinfarto, lesión cerebral, lesión de médula medular, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, colorrectal, de pulmón, de mama, pancreático, tiroideos, renal, ovárico), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico), neurofibromatosis, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo,
15 dolor crónico, dolor relacionado con cáncer y migraña y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo, pero sin limitarse a reestenosis vascular, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero sin limitarse a distrofias de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, facioescapulohumeral, miotónica, oculofaríngea, distal y muscular congénita), enfermedades de las neuronas motoras (incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular medular progresiva infantil, atrofia muscular medular intermedia, atrofia muscular medular juvenil, atrofia muscular bulbar medular y atrofia muscular medular del adulto), miopatías inflamatorias (incluyendo, pero sin limitarse a dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la placa neuromuscular (incluyendo, pero sin limitarse a miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anomalías endocrinas (incluyendo, pero sin limitarse a miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea), enfermedades de los nervios periféricos (incluyendo, pero sin limitarse a enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero sin limitarse a miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad de núcleos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular, y parálisis periódica) y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo, pero sin limitarse a deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructocinasa, deficiencia de enzima de desconexión, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmitil transferasa, deficiencia de fosfoglicerato cinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

35 **B-Raf:** La cinasa B-Raf diana (es decir, homólogo B1 del oncogen viral del sarcoma murino v-raf) es una cinasa serina/treonina de 84,4 kDa codificada por el cromosoma 7q34 (símbolo: BRAF). La proteína madura comprende el RBD (es decir, dominio enlazante de Ras), los dominios C1 (es decir, región conservada 1 de la proteína cinasa) y los dominios STK (es decir, cinasa serina/treonina).

La cinasa B-Raf diana está involucrada en la transducción de señales mitogénicas de la membrana celular al núcleo y puede jugar un papel en las respuestas post-sinápticas de las neuronas hipocámpales. Como tal, los genes de la familia RAF codifican para las cinasas que se regulan por Ras y median las respuestas celulares a las señales de crecimiento. Efectivamente, la cinasa B-Raf es un componente clave de la vía de señalización de la cinasa RAS->Raf->MEK->ERK/MAP, que juega un papel fundamental en la regulación del crecimiento celular, división y proliferación y cuando se activa constitutivamente, causa tumorigénesis. Entre las diversas isoformas de la cinasa Raf, el tipo B o la B-Raf es el activador más fuerte de la señalización de la cinasa MAP en las etapas posteriores de la vía.

El gen BRAF frecuentemente muta en varios tumores humanos, especialmente en el melanoma maligno y en el carcinoma de colon. La mutación más frecuentemente descrita fue una transversión de aminoácido de timina (T) a adenina (A) en el nucleótido 1796 (T1796A; el cambio de aminoácido en la proteína B-Raf es Val<600> a Glu <600>) que se observa en el 80 % de los tumores de melanoma maligno. El análisis funcional revela que esta transversión es la única mutación detectada que causa activación constitutiva de la actividad cinasa de B-Raf, independiente de la activación de RAS, al convertir B-Raf en una proteína de transformación dominante. Basándose en los precedentes, los tumores humanos desarrollan resistencia a los inhibidores cinasa por la mutación de un aminoácido específico en el dominio catalítico como el "gatekeeper". (Balak, et al., Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501). Se prevé, por lo tanto, que la mutación de Thr-529 en BRAF a Ile sea un mecanismo de resistencia a los inhibidores de BRAF y esto puede preverse como una transición en el codón 529 de ACC a ATC.

60 Niihori et al., describe que en 43 individuos con síndrome cardio-facial-cutáneo (CFC), identificaron dos mutaciones KRAS heterocigotas en tres individuos y ocho mutaciones BRAF en 16 individuos, lo que sugiere que la desregulación de la vía RAS-RAF-ERK es una base molecular común para los tres trastornos relacionados (Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6).

65 **c-Raf-1:** La cinasa c-Raf-1 diana (es decir, el homólogo 1 del oncogen viral del sarcoma murino v-raf) es una serina/treonina quinasa de 73,0 kDa codificada por el cromosoma 3p25 (símbolo: RAF1). c-Raf-1 puede ser dirigida a la mitocondria por BCL2 (es decir, oncogen de la leucemia de linfocitos B 2) que es un regulador de la muerte celular apoptótica. La c-Raf-1 activa aumenta la resistencia mediada por BCL2 a la apoptosis y c-Raf-1 fosforila BAD

(es decir, la proteína de unión a BCL29). c-Raf-1 está implicada en carcinomas, incluyendo el carcinoma colorrectal, ovárico, pulmonar y renal. C-Raf-1 también está actúa como un mediador importante de la angiogénesis tumoral (Hood, J.D. et al., 2002, Science 296, 2404). Los inhibidores de c-Raf-1 también pueden ser útiles para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y los síndromes mielodisplásicos (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8). Los activadores de Raf-1 pueden ser útiles como tratamiento para tumores neuroendocrinos, tales como cáncer tiroidal medular, carcinoide, cáncer de pulmón microcítico y feocromocitoma (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2): 139-42).

Los inhibidores de A-Raf, B-Raf y/o C-Raf-pueden ser útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por A-Raf, mediado por B-Raf o mediado por C-Raf-1 seleccionados del grupo que consiste en enfermedades neurológicas incluyendo pero sin limitarse a demencia multiinfarto, lesión cerebral, lesión de la médula medular, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson; convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, gastrointestinal, del hígado, del conducto biliar (colangiocarcinoma), colorrectal, de pulmón, de mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico, prostático), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico), neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendócrinos tales como cáncer tiroidal medular, carcinoide, cáncer de pulmón microcítico, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo pero sin limitarse a dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo pero sin limitarse a insuficiencia cardíaca, ictus isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ej., síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis y lesión de perfusión; inflamación y/o proliferación incluyendo, pero sin limitarse a soriasis, eczema, artritis y enfermedades y trastornos autoinmunitarios, artrosis, endometriosis, cicatrización, reestenosis vascular, desórdenes fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (EII); enfermedades de inmunodeficiencia, incluyendo pero sin limitarse a rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra hospedador y sarcoma de Kaposi asociado con VIH; cistitis renal o enfermedades prostáticas incluyendo pero sin limitarse a nefropatía diabética, enfermedad de riñón poliquístico, nefrosclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia de próstata; hepatopatía poliquística, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel Lindau, nefropatía quística medular, nefronofitosis y fibrosis quística; enfermedades metabólicas, incluyendo pero sin limitarse a obesidad; infección incluyendo, pero sin limitarse a, *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis y virus de la gripe, fiebre, VIH y sépsis; enfermedades pulmonares incluyendo pero sin limitarse a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); enfermedades genéticas del desarrollo tales como síndrome de Noonan, síndrome de Costello (síndrome facial-cutáneo-esquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-facial- cutáneo (CFC) y anomalías por el síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, cabello y endócrinas y enfermedades asociadas a la regeneración o degeneración muscular, incluyendo pero sin limitarse a sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero sin limitarse a Distrofias de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, facioescapulohumeral, miotónica, oculofaríngea, distal y muscular congénita), enfermedades de neuronas motoras (incluyendo, pero sin limitarse a esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular medular progresiva infantil, atrofia muscular medular intermedia, atrofia muscular medular juvenil, atrofia muscular bulbar medular, y atrofia muscular medular del adulto), miopatías inflamatorias (incluyendo, pero sin limitarse a dermatomiositis, polimiositis, y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la placa neuromuscular (incluyendo, pero sin limitarse a miastenia grave, síndrome Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debido a anomalías endocrinas (incluyendo, pero sin limitarse a miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea), enfermedades de los nervios periféricos (incluyendo, pero sin limitarse a enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero sin limitarse a miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad de núcleos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular y parálisis periódica) y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo, pero sin limitarse a deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de enzima de desconexión, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina palmitil transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa, y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

Formas o derivados del compuesto alternativos

La {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico contemplada en la presente memoria se describe con referencia al compuesto específico. Además, el Compuesto I puede existir en diferentes formas o derivados. Las formas o derivados alternativos incluyen, por ejemplo, (a) profármacos y metabolitos activos, (b) tautómeros, (c) sales farmacéuticamente aceptables y (d) formas sólidas, incluyendo las diferentes formas de cristal, sólidos polimorfos o amorfos, incluyendo hidratos y solvatos de los mismos y otras formas.

Profármacos y Metabolitos

Los profármacos son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que, cuando se metabolizan en condiciones fisiológicas o cuando se convierten por solvolisis producen el compuesto activo deseado. Los profármacos incluyen sin limitación, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureidos, solvatos o hidratos del compuesto activo. Generalmente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto activo, pero puede

- proporcionar una o más ventajas en el manejo, administración y/o propiedades metabólicas. Los profármacos pueden incluir variantes en las que un grupo -NH del compuesto ha experimentado acilación, tal como la posición 1 del anillo pirrol[2,3-b]piridina o el nitrógeno del grupo sulfonamida del Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la escisión del grupo acilo proporciona el grupo -NH libre del fármaco activo. Algunos profármacos son activados enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto puede experimentar una reacción química adicional para producir el compuesto activo. Los profármacos pueden pasar de la forma profármaco a la forma activa en una única etapa o pueden tener una o más formas intermedias que pueden por sí mismas tener actividad o pueden ser inactivas.
- 10 Como se describe en *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos vehículo. Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos que se inactivan o tienen baja actividad en comparación con el correspondiente fármaco activo que contiene uno o más grupos protectores y se convierten a una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo
- 15 como cualquiera de los productos metabólicos liberados deben tener toxicidad aceptablemente baja. Generalmente, la formación del compuesto de fármaco activo implica un proceso o reacción metabólica que es una de los siguientes tipos:
- Reacciones oxidativas: Las reacciones oxidativas se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como oxidación de alcohol, carbonilo y funcionalidades ácidas, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de dobles enlaces de carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico y azufre, N-desalquilación oxidativa, O-desalquilación oxidativa y S-desalquilación oxidativa así como otras reacciones oxidativas.
- 25 Reacciones reductivas: Las reacciones reductivas se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como reducción de funcionalidades carbonilo, reducción de funcionalidades alcohólicas y dobles enlaces de carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno y otras reacciones de reducción.
- 30 Reacciones sin cambio en el estado de oxidación: Las reacciones sin cambio en el estado de oxidación se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como hidrólisis de ásteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces sencillos de carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, nuevos enlaces atómicos que resultan a partir de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, eliminación de la molécula de haluro hidrogenado y otras reacciones de este tipo.
- 35 Los profármacos vehículo son fármacos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejora la absorción y/o la administración localizada en un sitio(s) de acción. Deseablemente para un profármaco vehículo de este tipo, la unión entre el resto del fármaco y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el fármaco, el profármaco y cualquier resto de transporte de liberación son aceptablemente no tóxicos. Para los profármacos en donde el resto de transporte se pretende que aumente la absorción, normalmente la liberación del resto de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporcione liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas (Ver por ejemplo, Cheng et al., Publicación de Patente de US- 20040077595, Solicitud N° 10/656.838.
- 45 Tales profármacos vehículo son con frecuencia ventajosos para administrar fármacos por vía oral. En algunos ejemplos, el resto de transporte proporciona la liberación dirigida del fármaco, por ejemplo, el fármaco puede conjugarse con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. Los profármacos vehículo pueden, por ejemplo, usarse para mejorar una o más de las siguientes propiedades: aumentar la lipofilia, aumentar la duración de los efectos farmacológicos, aumentar la especificidad del sitio, reducir la toxicidad y las reacciones adversas, y/o mejorar la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad acuosa, supresión de una propiedad organoléptica o físico-química indeseable). Por ejemplo, la lipofilia puede aumentarse mediante la esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos o de grupos de ácido carboxílico con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *supra*.
- 50 Los metabolitos, por ejemplo, metabolitos activos, se solapan con profármacos como los descritos anteriormente, por ejemplo profármacos bioprecusores. De este modo, dichos metabolitos son compuestos farmacológicamente activos o compuestos que se metabolizan adicionalmente en compuestos farmacológicamente activos que son derivados que resultan de procesos metabólicos en el cuerpo de un sujeto. De estos, los metabolitos activos son dichos compuestos derivados farmacológicamente activos. En el caso de los profármacos, el compuesto profármaco es generalmente inactivo o tiene actividad más baja que el producto metabólico. En el caso de los metabolitos activos, el compuesto original puede ser un compuesto activo o puede ser un profármaco inactivo. Por ejemplo, en algunos compuestos, uno o más grupos alcoxi pueden metabolizarse en grupos hidroxilo reteniendo la actividad farmacológica y/o los grupos carboxilo pueden esterificarse, por ejemplo, por glucuronidación. En algunos casos, existe más de un metabolito, en donde un metabolito(s) intermedio se metaboliza adicionalmente para proporcionar un metabolito activo. Por ejemplo, en algunos casos un compuesto derivado resultante de la glucuronidación metabólica puede ser inactivo o de baja actividad y puede además metabolizarse para proporcionar un metabolito
- 65

activo.

Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando las técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades se determinan usando pruebas tales como aquellas descritas en la presente memoria. Véase, por ejemplo, Bertolini et al, 1997, J Med Chem 40:2011-2016; Shan et al., J Pharm Sci 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res 34:220-230; Wermuth, *supra*.

Tautómeros

Se entiende que algunos compuestos pueden exhibir tautomerismo. En dichos casos, las fórmulas proporcionadas en la presente memoria expresamente representan solo una de las posible formas tautómeras. Por lo tanto se entiende que el Compuesto I proporcionado en la presente memoria se pretende que represente cualquier forma tautomérica del compuesto representado y no se limita solamente a la forma tautomérica específica representada por el dibujo del compuesto.

Sales Farmacéuticamente aceptables

A menos que se especifique lo contrario, la especificación del Compuesto I en la presente memoria incluye sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. Por lo tanto, el Compuesto I puede estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables o puede formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de la sal farmacéuticamente aceptable contempladas incluyen pero no se limitan a mono, bis, tris, tetraquis, etc. Las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las cuales se administran. La preparación de tales sales puede facilitar el uso farmacológico alterando las características físicas de un compuesto sin impedir que ejerza su efecto fisiológico. Las alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen la disminución del punto de fusión para facilitar la administración transmucosal y el incremento de la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones más elevadas del fármaco. El Compuesto I posee un grupo funcional suficientemente ácido y suficientemente básico y, por consiguiente, puede reaccionar con cualquier base inorgánica u orgánica y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como aquellas que contienen cloruro, bromuro, yoduro, clorhidrato, acetato, dicloroacetato, fenilacetato, acrilato, ascorbato, aspartato, benzoato, 2-fenoxibenzoato, 2-acetoxibenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, bicarbonato, butino-1,4 dioato, hexina-1,6-dioato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cinamato, citrato, decanoato, formiato, fumarato, glicolato, gluconato, glucarato, glucuronato, glucosa-6-fosfato, glutamato, heptanoato, hexanoato, isetonato, isobutirato, gamma-hidroxiobutirato, fenilbutirato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, metilmaleato, malonato, mandelato, nicotinato, nitrato, isonicotinato, octanoato, oleato, oxalato, pamoato, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, ortofosfato, metafosfato, pirofosfato, 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato, ftalato, propionato, fenilpropionato, propiolato, piruvato, quinato, salicilato, 4-aminosalicilato, sebacato, estearato, suberato, succinato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, sulfamato, sulfonato, bencenosulfonato (es decir, besilato), etanosulfonato (es decir esilato), etano-1,2-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato (es decir isetonato), metanosulfonato (es decir mesilato), naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato (es decir napsilato), propanosulfonato, *p*-toluenosulfonato (es decir tosilato), xilenosulfonatos, ciclohexilsulfamato, tartrato y trifluoroacetato. Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando el ácido apropiado correspondiente.

Cuando los grupos funcionales ácidos, tales como el ácido carboxílico o fenol están presentes, las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de base tales como aquellas que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, t-butilamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, meglumina, hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfina, piperazina, procaína, aluminio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, zinc, amonio y monoalquilaminas, di-alquilaminas, o tri-alquilaminas (por ejemplo, dietilamina) o sales derivadas de aminoácidos tales como L-histidina, L-glicina, L-lisina y L-arginina. Por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Estas sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando la base correspondiente apropiada.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede disolverse en un disolvente apropiado, tal como una solución acuosa o acuosa-alcohólica que contiene el ácido apropiado y posteriormente se aísla evaporando la solución. En otro ejemplo, una sal puede prepararse haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico. Si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método apropiado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica apropiada.

Otras formas de compuesto

En el caso de los agentes que son sólidos, los expertos en la materia entienden que los compuestos y sales pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas o pueden formularse como co-cristales o pueden estar en una

forma amorfa o pueden ser cualquier combinación de las mismas (por ejemplo parcialmente cristalina, parcialmente amorfa o mezclas de polimorfos) todas las cuales se intentan que estén dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas. Mientras que las sales se forman por la adición de ácido/base, es decir, una base libre o ácido libre del compuesto de interés forma una reacción ácido/base con el correspondiente ácido de adición o base de adición, respectivamente, dando como resultado una interacción de carga iónica, los co-cristales son una nueva especie química que se forma entre compuestos neutros, dando como resultado el compuesto y una especie molecular adicional en la misma estructura de cristal.

En algunos casos, el Compuesto I está formando un complejo con un ácido o una base, incluyendo las sales de adición de base tales como amonio, dietilamina, etanolamina, etilenodiamina, dietanolamina, t-butilamina, piperazina, meglumina, sales de adición de ácido, tales como acetato, acetilsalicilato, besilato, camsilato, citrato, formiato, fumarato, glurarato, clorhidrato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato y aminoácidos tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Al combinar el Compuesto I con el ácido o base, se forma preferiblemente un complejo amorfo en lugar de un material cristalino tal como una sal o co-cristal típicos. En algunos casos, la forma amorfa del complejo se facilita por el procesamiento adicional, tal como secado por pulverización, métodos mecanoquímicos tales como compactación con rodillo, o irradiación de microondas del compuesto original mezclado con el ácido o base. Dichos complejos amorfos proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, la disminución de la temperatura de fusión respecto a la base libre facilita el procesamiento adicional, tal como la extrusión de fusión en caliente para mejorar aún más las propiedades biofarmacéuticas del compuesto. También, el complejo amorfo es rápidamente friable, lo que proporciona una mejor compresión para la carga del sólido en la forma de cápsula o comprimido.

Adicionalmente, se pretende que el Compuesto I o las sales del mismo descritas en la presente memoria abarquen las formas hidratadas o solvatadas así como las formas no hidratadas o no solvatadas del material identificado. Por ejemplo, el Compuesto I o las sales del mismo incluyen ambas formas hidratadas y no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con un disolvente apropiado, tal como isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

30 **Formulaciones y Administración**

El Compuesto I o cualquier forma del mismo como se describe en la presente memoria (incluyendo los complejos moleculares sólidos) generalmente se usarán en terapia para los sujetos humanos. Sin embargo, el Compuesto I y las composiciones del mismo también pueden usarse para tratar indicaciones idénticas o similares en otros sujetos animales y pueden administrarse por diferentes rutas incluyendo la inyección (es decir, parenteral, incluyendo intravenosa, intraperitoneal, subcutánea e intramuscular), oral, transdérmica, transmucosa, rectal o por inhalación. Dichas formas farmacéuticas deben permitir que el compuesto alcance las células blanco. Otros factores son bien conocidos en la técnica e incluyen las consideraciones tales como la toxicidad y las formas farmacéuticas que retardan al compuesto o la composición de ejercer sus efectos. Las técnicas y formulaciones generalmente pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Filadelfia, PA, 2005.

En algunas realizaciones, las composiciones (incluyendo los complejos sólidos como los divulgados en la presente memoria) incluyen vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de relleno, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, agentes complejantes, solubilizantes y tensioactivos, que pueden seleccionarse para facilitar la administración del compuesto por una ruta particular. Ejemplos de vehículos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidones, derivados de celulosa, gelatina, lípidos, liposomas, nanopartículas y similares. Los vehículos también incluyen líquidos fisiológicamente compatibles como disolventes o para suspensiones, incluyendo, por ejemplo, soluciones estériles de agua para inyectables (WFI, por sus siglas en Inglés), solución salina, solución de dextrosa, solución de Hank, solución de Ringer, aceites vegetales, aceites minerales, aceites animales, polietilenglicoles, parafina líquida y similares. Los excipientes pueden incluir también, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, talco, silicato de magnesio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, celulosa macrocristalina, carboximetilcelulosa, cerboximetilcelulosa de sodio reticulada, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearukfumarato de sodio, siloide, stearrowet C, óxido de magnesio, almidón, glicolato de almidón de sodio, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite mineral de semilla de ricino, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 4000-8000), polioxietilenglicol, poloxámeros, povidona, crospovidona, croscarmelosa de sodio, ácido alginico, caseína, copolímero de divinilbenceno del ácido metacrílico, docusato de sodio, ciclodextrinas (por ejemplo 2-hidroxipropil-delta-ciclodextrina), polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 80), cetrimida, TPGS (d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato), sulfato lauril de magnesio, sulfato lauril de sodio, éteres de polietilenglicol, éster del ácido di-graso de polietilenglicoles o un éster ácido graso de polioxialquileno sorbitán (por ejemplo, éster polioxietileno sorbitán Tween®), ésteres del ácido graso de polioxietileno sorbitán, éster del ácido graso sorbitán, por ejemplo, un éster del ácido graso sorbitán de un ácido graso tal como ácido oleico, esteárico o palmítico, manitol, xilitol, sorbitol, maltosa, lactosa, monohidrato de lactosa o lactosa secada por

pulverización, sacarosa, fructosa, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, acetato de celulosa, maltodextrina, simeticona, povidona, quitosán, gelatina, HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), hidroxietilcelulosa, hipromelosa y similares.

5 En una realización de la presente invención, se proporciona una formulación que comprende el complejo de sólidos anteriormente mencionado suspendido en un vehículo acuoso. La formulación además puede comprender dióxido de silicio coloidal que se sabe que estabiliza la suspensión. El dióxido de silicio está preferiblemente presente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,5 % en peso de la formulación. El vehículo acuoso preferiblemente es aproximadamente 2 % en peso de hidroxipropil celulosa.

15 Como se divulga en la presente memoria, se puede usar la administración oral. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden formularse en formas farmacéuticas orales convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas. El Compuesto I puede combinarse con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de agregar los aditivos apropiados, si se desea, para obtener, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, cápsulas blandas, soluciones (por ejemplo, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas) y similares. Los excipientes apropiados son, en particular, agentes de relleno tales como azúcares, incluyendo lactosa, glucosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona); excipientes oleosos, incluyendo aceites vegetales y animales, tales como aceite de girasol, aceite de oliva o aceite de hígado de bacalao. Las formulaciones orales también pueden contener agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio; un lubricante tal como talco o estearato de magnesio; un plastificante, tal como glicerol o sorbitol; un edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo; un agente saborizante artificial o natural, tal como menta, aceite de gaulteria o saborizante de cereza o colorantes o pigmentos, los cuales pueden usarse para la identificación o caracterización de las diferentes dosis o combinaciones. También se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos apropiados. Para este propósito, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, las cuales pueden contener opcionalmente por ejemplo, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos apropiados o mezclas de disolventes.

35 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse para administración oral incluyen cápsulas duras de gelatina ("gelcaps"), así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con el agente de relleno, tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, el compuesto activo puede estar disuelto o suspendido en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos.

40 Como se divulga en la presente memoria, puede usarse la inyección (administración parenteral), por ejemplo intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. El Compuesto I y las composiciones del mismo para inyección pueden formularse en soluciones líquidas estériles, preferiblemente en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. Las dispersiones también pueden prepararse en soluciones no acuosa, tales como glicerol, propilenglicol, etanol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y aceites vegetales. Las soluciones pueden contener también un conservante, tal como metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. El Compuesto I o las composiciones del mismo pueden formularse en forma sólida, incluyendo por ejemplo, formas liofilizadas y redisolverse o suspenderse antes de usarse.

50 Como se divulga en la presente memoria, puede usarse la administración transmucosal, tópica o transdérmica. En dichas formulaciones del Compuesto I, se usan penetrantes apropiados para permear a través de la barrera. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica e incluyen por ejemplo, para la administración transmucosal, sales biliares y derivados del ácido fúsidico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosal, por ejemplo puede ser a través de sprays nasales o supositorios (rectales o vaginales). Las composiciones del Compuesto I para la administración tópica pueden formularse como aceites, cremas, lociones, pomadas y similares mediante la selección de los vehículos apropiados conocidos en la técnica. Los vehículos apropiados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina suave blanca), aceites o grasas de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor que C₁₂). Como se divulga en la presente memoria, los vehículos se seleccionan de manera que el principio activo es soluble. También pueden incluirse, emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como los agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Las cremas para aplicación tópica se formulan preferentemente en una mezcla de aceite mineral, cera de abeja auto-emulsionante y agua, mezcla en la cual se combina el principio activo, disuelto en una cantidad pequeña de disolvente (por ejemplo, un aceite). Adicionalmente, la administración por medios transdérmicos puede comprender un parche o apósito transdérmico tal como una venda impregnada con un principio activo y opcionalmente uno o más vehículos o diluyentes conocidos en la técnica. Para ser administrado en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será mediante un régimen posológico

continuo en lugar de intermitente.

Como se divulga en la presente memoria, el Compuesto I o las composiciones del mismo se pueden administrar en forma de inhalación. El Compuesto I o las composiciones del mismo pueden formularse como polvo seco o solución, suspensión o aerosol apropiado. Los polvos y soluciones pueden formularse con aditivos apropiados conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base de polvo apropiada tal como lactosa o almidón y las soluciones pueden comprender polipropilenglicol, agua estéril, etanol, cloruro de sodio y otros aditivos, tales como ácido, álcali y sales estabilizantes. Dichas soluciones o suspensiones pueden administrarse mediante inhalación a través de spray, bomba, atomizador o nebulizador y similares. El Compuesto I o las composiciones del mismo también pueden usarse en combinación con otras terapias inhaladas, por ejemplo corticosteroides, tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetona de triamcinolona, budesonida y furoato de mometasona, beta agonistas tales como albuterol, salmeterol y formoterol, agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipatropio o tiotropio, vasodilatadores, tales como treprostinal e iloprost, enzimas tales como ADNasa, proteínas terapéuticas, anticuerpos inmunoglobulina, un oligonucleótido, tal como ADN o ARN, siARN monocatenario o bicatenarios, antibióticos tales como tobramicina, antagonistas del receptor muscarínico, antagonistas de leucotrienos, antagonistas de citosina, inhibidores de la proteasa; cromolín de sodio; nedocromil de sodio y cromoglicato de sodio.

Las cantidades del Compuesto I o composiciones del mismo a administrar pueden determinarse mediante procedimientos estándares teniendo en cuenta factores tales como la actividad del compuesto (*in vitro*, por ejemplo, el compuesto CI_{50} frente a la actividad diana o actividad *in vivo* en los modelos animales de eficiencia), los resultados farmacocinéticos en modelos animales (por ejemplo, semivida biológica o biodisponibilidad), la edad, tamaño y peso del sujeto y el trastorno asociado con el sujeto. La importancia de estos y otros factores es bien conocida por aquellos expertos en la materia. Generalmente, una dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, también de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg del sujeto a ser tratado. Pueden usarse dosis múltiples.

El compuesto I o las composiciones del mismo también pueden usarse en combinación con otras terapias para tratar la misma enfermedad. Dicho uso de la combinación incluye la administración del Compuesto I y uno o más agentes terapéuticos en diferentes tiempos, o la coadministración del Compuesto I y una o más de otras terapias. Como se divulga en la presente memoria, la dosis del Compuesto I y de otros agentes terapéuticos usados en combinación puede modificarse, por ejemplo, reduciendo la cantidad administrada respecto a un compuesto o terapia usada sola por los métodos bien conocidos por aquellos expertos en la materia.

Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otras terapias, fármacos, procedimientos médicos, etc. en donde la otra terapia o procedimiento puede administrarse en diferentes momentos (por ejemplo, dentro de un corto tiempo, tal como en horas (por ejemplo, 2, 3, 4-24 horas), o dentro de un tiempo mayor (por ejemplo 1-2 días, 2-4 días, 4-7 días, 1-4 semanas)) que el Compuesto I o las composiciones del mismo o al mismo tiempo que el Compuesto I o las composiciones del mismo. El uso en combinación también incluye el uso con una terapia o procedimiento médico que se administra una vez o infrecuentemente, tal como cirugía, junto con el Compuesto I o las composiciones del mismo administradas dentro de un corto tiempo o un tiempo mayor antes o después de la otra terapia o procedimiento. Como se divulga en la presente memoria, la administración del Compuesto I o las composiciones del mismo y uno o más otros agentes terapéuticos puede ser a través de una ruta de administración diferente o a través de la misma ruta de administración. El uso en combinación por cualquier ruta de administración incluye la administración del Compuesto I o las composiciones del mismo y uno o más de otros agentes terapéuticos administrados mediante la misma ruta de administración juntos en cualquier formulación, incluyendo las formulaciones en donde los dos compuestos están unidos químicamente de tal manera que mantienen su actividad terapéutica cuando se administran. Como se divulga en la presente memoria, la otra terapia farmacológica puede co-administrarse con el Compuesto I o las composiciones del mismo. El uso en combinación mediante la co-administración incluye la administración de las co-formulaciones o formulaciones de compuestos químicamente unidos o la administración de dos o más compuestos en formulaciones separadas dentro de un breve período de tiempo una de la otra (por ejemplo, en una hora, 2 horas, 3 horas, hasta 24 horas), administrados por la misma o diferentes rutas. La co-administración de formulaciones separadas incluye la co-administración mediante la administración a través de un dispositivo, por ejemplo, el mismo dispositivo inhalante, la misma jeringa, etc., o la administración de dispositivos separados dentro de un corto tiempo entre sí. Las co-formulaciones del Compuesto I y una o más terapias farmacológicas adicionales administradas mediante la misma ruta incluyen la preparación de materiales juntos de manera que puedan administrarse juntos a través de un dispositivo, incluyendo los compuestos separados combinados en una formulación o compuestos que se modifican de manera que están químicamente unidos, aun manteniendo su actividad biológica. Dichos compuestos químicamente unidos pueden tener una unión que se mantiene sustancialmente *in vivo* o la unión puede romperse *in vivo*, separando los dos componentes activos.

Ejemplos

Los ejemplos relacionados con la presente invención se describen a continuación. En la mayoría de los casos, pueden usarse técnicas alternativas. Los ejemplos se pretende que sean ilustrativos y no limitantes ni restrictivos del

alcance de la invención.

Ejemplo 1

5 Este ejemplo describe la formación de un complejo molecular sólido que comprende el Compuesto I y HPMC-AS.

10 Se disolvieron la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y HPMC-AS en una proporción de 3:7 (30 % compuesto y 70 % polímero) en dimetilacetamida (DMA). La solución resultante se añadió a continuación con agitación a ácido clorhídrico diluido muy frío produciendo la co-precipitación de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y HPMC-AS como un complejo molecular sólido en el que la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico estaba presente en un intervalo del tamaño de las nanopartículas. La proporción entre DMA y el ácido estaba en el intervalo de 1:5 a 1:10. El co-precipitado se lavó a continuación con agua para eliminar la DMA, se filtró, se secó hasta < 2 % de contenido de humedad y se pasó a través de una pantalla de malla # 30 antes de la evaluación. El complejo molecular sólido resultante fue 30 % en peso de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y 70 % en peso de HPMC-AS.

20 Las propiedades del complejo molecular sólido resultante fueron las siguientes.

Propiedad	Medida
Patrón de rayos X	Amorfo
Tg (intervalo C)	100 – 120
Carga del fármaco (% p/p)	30
Densidad aparente (g/cm ³)	0,15 – 0,45
Densidad absoluta (g/cm ³)	1 – 1,5
Área superficial específica (cm ² /g)	3 – 10
Tamaño de las partículas intrínseco (nm)	150
Contenido de humedad	<2 %
Contenido de DMA	<0,2 %

Ejemplos 2 a 7

25 Los complejos moleculares sólidos que comprenden el Compuesto I y HPMC-AS se prepararon usando los métodos análogos a los usados en el Ejemplo 1 para producir los complejos moleculares sólidos en los que la proporción entre la cantidad en peso de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico dentro del complejo molecular sólido y la cantidad en peso entre el polímero iónico del mismo es 3:7, 5:5, 5:5, 4:6, 4:6 y 2:8, respectivamente.

30 Los complejos moleculares sólidos producidos en los Ejemplos 1 a 7 se evaluaron para determinar la naturaleza amorfa por XRD de polvo. Las muestras se expusieron en condiciones ABIERTAS colocando la muestra en una botella en la cámara de estabilidad sin una tapa o cierre o tapón a una humedad relativa a 40 °C y 75 % (HR) y se observaron las propiedades de los complejos moleculares sólidos tras dicha exposición. Los periodos de exposición se mostraron en la tabla posterior. Al término del periodo de exposición, se extrajo una muestra del polvo de la botella y se colocó en una cámara de difracción de rayos X de polvo (XRD) y se obtuvo el patrón de difracción. Las muestras se consideraron estables si el perfil de XRD de polvo no muestra picos cristalinos. Las muestras preparadas y almacenadas también se evaluaron por microscopía de luz polarizada. La incidencia de la luz polarizada tiene como resultado un fenómeno de birrefringencia, si los cristales están presentes en la muestra. Para una muestra amorfa, este tipo de prueba podría indicar la presencia de material de cristal que indica que el material amorfo es inestable.

Tabla 1 Evaluación de los complejos moleculares sólidos fármaco-HPMC-AS en varias proporciones

Ej.	Proporción fármaco:polímero	Número de Lote ZG-37427-xxx	Resultados después de la exposición abierta a 40 °C/75 % HR
1	3:7	- 183	ESTABLE después de conservación durante 3 meses
2	3:7	- 194	ESTABLE después de conservación hasta 3 meses
3	5:5	-175	INESTABLE debido a picos de cristales muy pequeños después de conservación durante 3 semanas

4	5:5	-185	INESTABLE debido a los picos de cristales después de 2 meses
5	4:6	-154	ESTABLE después de 3 semanas de conservación. Sin birrefringencia aparente por microscopía
6	4:6	-178	ESTABLE después de conservación durante 2 meses
7	2:8	-199	ESTABLE después de conservación durante 1 mes

Ejemplo de referencia 1

5 Este ejemplo describe la formación de un complejo molecular sólido que comprende la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y EUDRAGIT® L 100. Eudragit L 100 es otro polímero aniónico, un éster metacrilato de polimetilo con ácido metacrílico como un grupo funcional y se disuelve en un pH 6,0 y el anterior.

10 Se disolvieron la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y EUDRAGIT® L 100 en una proporción de 3:7 (30 % del compuesto y 70 % del polímero) en dimetilacetamida (DMA). La solución resultante se añadió a continuación con agitación a ácido clorhídrico diluido muy frío produciendo la co-precipitación de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y EUDRAGIT L 100 como un complejo molecular sólido en el que el fármaco estaba presente en un intervalo de tamaño de nanopartículas. El coprecipitado se lavó a continuación con agua para eliminar la DMA, se filtró, se secó hasta < 2 % de contenido de humedad y se pasó a través de una pantalla de malla # 30 antes de la evaluación. El complejo molecular sólido resultante fue 30 % en peso de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y 70 % en peso de Eudragit L 100.

20 Las muestras del complejo molecular sólido se evaluaron para determinar la naturaleza amorfa justo después de la preparación por XRD de polvo. Las muestras posteriormente se sometieron a conservación en condiciones ABIERTAS a 40C/75 % HR durante periodos variables de tiempo similar al mostrado en los Ejemplos 1-7. Al término del periodo de exposición, se extrajo una muestra del polvo de la botella y se colocó en la cámara de difracción de rayos X en polvo (XRD) y se obtuvo el patrón de difracción. Las muestras se consideraban estables si el perfil XRD de polvo no mostraba picos cristalinos. Las muestras preparadas y conservadas también se evaluaron mediante microscopía de luz polarizada. La incidencia de la luz polarizada tiene como resultado un fenómeno de birrefringencia, si los cristales están presentes en la muestra. Para una muestra amorfa, dicha prueba podría indicar la presencia de material de cristal, lo que indica que el material amorfo es inestable. Los resultados se muestran en la Tabla 2 posterior.

30

Ejemplo de referencia 2

35 Este ejemplo se realizó con todas las mismas etapas que en el Ejemplo 8, con la excepción de que la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y EUDRAGIT® L 100 se disolvieron en dimetilacetamida (DMA) en una proporción de 4:6 (40 % del compuesto y 60 % del polímero) en lugar de 3:7 como en el Ejemplo 8. Los resultados para este Ejemplo se muestran en la Tabla 2 siguiente.

Ejemplo de referencia 3

40 Los complejos moleculares sólidos que contienen la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y Eudragit L 100-55 en proporciones de 4:6 y 5:5, respectivamente, se formaron usando el mismo proceso de microprecipitación que el del Ejemplo 1. Eudragit L 100-55 es similar a L 100 excepto que se disuelve a pH 5.5 y más y por lo tanto se asemeja más al HPMC-AS en su pH del perfil de solubilidad. Las muestras preparadas y conservadas se evaluaron por XRD de polvo. Los resultados para este Ejemplo se muestran en la Tabla 2 siguiente.

45

Ejemplo de referencia 4

50 Este ejemplo describe la formación de un complejo molecular sólido que comprende la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), otro polímero aniónico usado para propósitos entéricos. La HPMCP es un polímero de celulosa en el cual algunos de los grupos hidroxilo están sustituidos con ésteres de ftalato de 27-35 %. Se inicia disolviendo a pH 5,5 y superior. Los complejos moleculares sólidos que contienen la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y HPMCP en una proporción 1:1 se prepararon usando el mismo proceso que el usado en el Ejemplo 1. Las muestras preparadas y conservadas se evaluaron por XRD. Los resultados para este Ejemplo se muestran en la Tabla 2 siguiente.

55

Tabla 2 Evaluación de los complejos moleculares sólidos de polímero-fármaco en proporciones variables

Ej. Ref.	Polímero	Lote# ZG-37427-xxx	Proporción Fármaco:Polímero	Inicial	Conservación en condiciones abiertas a 40C/75 % RH
1	Eudragit L100	-192	3:7	Amorfo, ESTABLE	ESTABLE durante 3 meses
2	Eudragit L 100	-155	4:6	Amorfo, ESTABLE	INESTABLE birrefringencia observada en microscopio de luz polarizada después de 3 semanas
3	Eudragit L100-55	-170	5:5	Amorfo, ESTABLE	INESTABLE, picos cristalinos vistos después de 3 semanas
4	HPMCP	-187	5:5	Cristalino, INESTABLE	

5 Basándose en los Ejemplos 1 – 7 y en los Ejemplos de referencia 1- 4, la proporción entre la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y el polímero de 4:6 fue la carga de fármaco más grande (40 %) sustentable tras conservación con HPMC-A como el polímero. Por lo tanto, esta proporción se selecciona para la comparación con otros polímeros en un estudio independiente.

10 El Ejemplo 8 y los Ejemplos de referencia 5 – 8 se prepararon mediante un proceso de microprecipitación similar al del Ejemplo 1. Las muestras de polvo secadas se evaluaron para determinar la naturaleza amorfa justo después de la preparación mediante XRD de polvo. Las muestras además se sometieron a conservación en condiciones ABIERTAS a 40C/75 % HR durante periodos variables de tiempo similares a los mostrados en los Ejemplos 1-7. Los resultados se mostraron en la Tabla 3 siguiente.

15 Ejemplo 8

Se determinó que los complejos moleculares sólidos que contienen la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y HPMC-AS en proporción de 4:6 eran amorfos justo después de la preparación (Tabla 3) y se sometieron a conservación durante 4 semanas a 40C/75 % HR.

20 Se evaluó el XRD de los complejos moleculares sólidos.

Ejemplo de referencia 5

25 Se determinó que los complejos moleculares sólidos que contienen la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y HPMC-A en proporción 4:6 eran amorfos justo después de la preparación (Tabla 3) y se sometieron a conservación durante 4 semanas a 40C/75 % HR.

Ejemplo de referencia 6

30 Se determinó que los complejos moleculares sólidos que contienen {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y Eudragit L 100-55 en proporción 4:6 eran amorfos justo después de la preparación (Tabla 3) y se sometieron a conservación durante 4 semanas a 40C/75 % HR.

35 Ejemplo de referencia 7

40 Los complejos moleculares sólidos que contienen {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y ftalato de polivinilacetato (PVAP) en proporción 4:6 eran cristalinos justo después de la preparación y, por lo tanto, no se sometieron a pruebas adicionales. El PVAP es un polímero entérico aniónico formado como el éster ftalato de polivinilacetato y contiene 55-62 % de los grupos ftalilo. Tiene una Tg inferior a 42,5C, lo que le hace inapropiado como una matriz de polímero de estabilización. Se disuelve en un pH > 5.

Ejemplo de referencia 8

Dichos complejos moleculares sólidos que contienen {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico y ftalato de acetato de celulosa (CAP) en proporción de 4:6 eran cristalinos justo después de la preparación y por lo tanto no se somete a pruebas adicionales.

Los perfiles de XRD de polvo de los Ejemplos 12 - 16 en el estado inicial justo después de la preparación se muestran en la Tabla 3.

10 **Tabla 3 Evaluación de los complejos moleculares sólidos fármaco-polímero en la proporción fija de 4:6 (40 % de fármaco y 60 % de polímero):**

Ej.	Polímero	Lote # ZG.39422-xxx	XRD inicial
8	HPMC-AS, LF	-129A	ESTABLE amorfo
Ej. Ref. 5	HPMCP	-129B	ESTABLE amorfo
Ej. Ref. 6	Eudragit L100-5	-129C	ESTABLE amorfo
Ej. Ref. 7	PVAP	-129D	INESTABLE cristalino
Ej. Ref. 8	CAP	-129E	INESTABLE cristalino

Después de 1 semana, la muestra preparada en el Ejemplo de referencia 5 mostró un pico pequeño en la XRD de polvo lo que indica la conversión a la forma cristalina. Este pico llega a ser más pronunciado después de 2 semanas de conservación.

Ejemplo 13

20 Las muestras preparadas en el Ejemplo 8 y el Ejemplo de referencia 6 no indicaron ningún pico en los perfiles del XRD de polvo hasta el final de las 4 semanas de conservación.

Para diferenciar aún más las muestras del Ejemplo 8 y del Ejemplo de referencia 6, las muestras se sometieron a la prueba de disolución colocando una cantidad de dicho complejo molecular sólido equivalente a 80 mg de {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico en 900 ml de medio con tampón fosfato de pH 6,8 que contiene tensioactivo HTAB 0,09 % en un aparato de disolución de paletas USP a una velocidad de 75 rpm.

En un conjunto de experimentos, se obtuvo un corte de tamiz de los gránulos del Ejemplo 8 y del Ejemplo de referencia 6 separando la fracción de tamaño de tamiz de malla # 25/40 y sometiendo a la prueba de disolución. Los complejos moleculares sólidos de HPMC-AS tenían cantidades mayores con respecto al % disuelto comparado con los complejos moleculares sólidos de Eudragit L 100-55, disolviéndose aproximadamente el 85 % de los complejos moleculares sólidos HPMC-AS en 200 minutos y disolviéndose aproximadamente el 40 % de los complejos moleculares sólidos Eudragit L 100-55 en 200 minutos.

En otro experimento, las muestras del complejo molecular sólido del Ejemplo 8 y del Ejemplo de referencia 6 se pre-humedecieron con el vehículo que contiene hidroxipropilcelulosa (Klucel) para mejorar la dispersión y se sometió a la prueba de disolución. Los complejos moleculares sólidos de HPMC-AS tenían cantidades mayores con respecto al % disuelto en comparación con los complejos moleculares sólidos de Eudragit L 100-55, disolviéndose aproximadamente el 60-65 % de los complejos moleculares sólidos de HPMC-AS en 200 minutos y disolviéndose aproximadamente el 20-25 % de los complejos moleculares sólidos de Eudragit L 100- en 200 minutos.

Basándose en los resultados de estos experimentos, el HPMC-AS fue un polímero superior en cuanto a la estabilización del fármaco durante la conservación en condiciones aceleradas, pero también permitiendo la liberación de fármaco y manteniendo la supersaturación del fármaco amorfo durante la disolución sin revertir a la forma cristalina dentro del periodo de prueba. El Eudragit L 100-55 no aumentó la liberación del fármaco en comparación con HPMC-AS y por lo tanto no se espera que proporcione la exposición y biodisponibilidad del HPMC-AS. Al término de las 3 h, casi el 90 % del fármaco se liberó del Ejemplo 8 (HPMC-AS) mientras que en el Ejemplo de referencia 6 (Eudragit L- 100-55) se liberó sólo aproximadamente el 50 % del fármaco. Por lo tanto, un complejo de molecular sólido de 3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico preparado por el proceso de microprecipitación, no solamente estabiliza el compuesto amorfo para la manipulación y la conservación sino que también garantiza la liberación rápida del fármaco lo que tiene como resultado una mejor disolución y, por lo tanto, mayor biodisponibilidad.

55 Ejemplo 9

Este Ejemplo demuestra la estabilización de complejos moleculares sólidos en sistemas acuosos. El complejo molecular sólido del fármaco-HPMC-AS se suspende en un vehículo acuoso que contiene hidroxipropilcelulosa 2 % (Klucel LF). Cuando se añade > 0,5 % p/p del dióxido de silicio coloidal, la suspensión resultante resultó ser estable

hasta 8 h en condiciones normales y durante 24 horas en condiciones refrigeradas.

Ejemplo de referencia 9

5 La 3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico puede existir en formas polimórficas, por ejemplo, como formas polimórficas 1 o 2, en donde dichas formas polimórficas pueden aislarse como el polimorfo sustancialmente puro. La forma polimórfica deseada puede prepararse, por ejemplo, mediante el uso de condiciones de cristalización apropiadas. Por ejemplo, la Forma 1 se aísla mediante
10 recristalización en acetona/etanol absoluto (por ejemplo 1:1 a 5:1, preferiblemente 2:1 en volumen) como se explica en detalle en la presente memoria. La Forma 2 puede formarse por ejemplo directamente por cristalización en dimetilacetamida/metanol o en diversas condiciones de recristalización, por ejemplo, se forma mediante recristalización en metil-t-butil éter/tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona o se forma calentando/fundiendo y re-solidificando cualquier forma sólida, tal como el polimorfo de Forma 1 o una mezcla de formas sólidas. Las formas polimórficas aisladas sustancialmente puras se caracterizan por el patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD),
15 calorimetría de barrido diferencial (DSC) y espectroscopia infrarroja (Ver el Ejemplo 20 posterior).

Para demostrar la formación de la Forma 1 polimórfica, la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico (7,8 kg) se trató con acetona:etanol absoluto (1:4 en volumen, 19 kg) en un reactor y se agitó a 20 °C + 5 °C durante al menos 6 horas. El contenido se filtró y los sólidos se lavaron
20 con una mezcla de acetona:etanol absoluto (1:4 en volumen). Los sólidos se trataron con tetrahidrofurano (26,6 kg) y la suspensión se calentó a 60 °C + 5 °C durante al menos 30 minutos y se agitó. La mezcla se enfrió a 55 °C + 5 °C y se agregó metil-t-butil éter (92,3 kg). La suspensión resultante se enfrió a 20 °C ± 5 °C durante al menos 1 hora. Los contenidos se filtraron y los sólidos se lavaron con metil-t-butil éter y se secaron. El sólido se trató con acetona:etanol absoluto (2:1 en volumen) en un reactor. Los contenidos se agitaron y la suspensión se calentó a
25 60 °C hasta que se obtuvo una solución. La solución se filtró a través de un filtro pulidor grande para eliminar cualquier sólido residual de la etapa de tratamiento del metil-t-butil éter. El filtrado se concentró a vacío, se agitó a 20 °C ± 5 °C durante al menos 30 minutos y se filtró. Los sólidos se lavaron con etanol pre-enfriado (0 °C a -5 °C) y se secaron a 45 °C seguido por el secado a 75 °C a vacío hasta que se alcanzó un peso constante para proporcionar la Forma 1 polimórfica de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-
30 amida del ácido propano-1-sulfónico pura. La Forma 1 también se preparó tratando una muestra con 120 ml de acetona:etanol (1:1 en volumen) a reflujo, a continuación se filtró en caliente y el disolvente se eliminó del filtrado a vacío hasta que el sólido precipitó.

Ejemplo de referencia 10

35 La Forma 1 y la Forma 2 polimórficas de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-amida del ácido propano-1-sulfónico se caracterizaron por difracción de rayos X de polvo, espectrometría de infrarrojos y calorimetría de barrido diferencial. Las muestras se analizaron mediante espectrometría de rayos X de polvo (XRPD) usando un difractómetro de rayos X de polvo ShimadzuXRD-6000 usando la radiación Cu K α . El voltaje del tubo y el amperaje se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las hendiduras de divergencia y dispersión se ajustaron a 1° y la hendidura receptora se ajustó a 0,15 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector de destello NaI. Se usó un barrido continuo θ -2 θ a 3°/min (etapa 0,4 seg/0,02°) desde 2,5° hasta 40° 2 θ . Se analizó un patrón de silicio para verificar la alineación del instrumento. Los datos se recogieron y se analizaron usando XRD-6100/7000 v.5.0. La muestra se preparó para análisis colocándola en un soporte de aluminio con inserción de silicio. Los resultados se proporcionan en la Figura 1 (Forma 1) y la Figura 2 (Forma 2) y la
45 siguiente Tabla 4.

Tabla 4. XRPD Valores 2 θ para la Forma 1 y Forma 2 polimórfica P-0001

Valor 2 θ (\pm 0,2)		
Forma 1		Forma 2
4,7		
		6,7
		8,8
9,4		9,2
10,0		
11,0		
12,5		
		13,5
14,2		14,1
		14,5
14,9		15,0
15,4		
16,1		16,2
		17,0
17,3		17,7

18,6		18,3
19,0		19,1
		19,7
		20,6
20,0		20,9
21,2		21,4
21,6		22,0
22,2		22,2
		23,2
23,9		23,8
		24,1
		24,4
		25,1
		25,7
6,1		26,6
6,8		28,1
		28,8
9,2		29,3
		30,1
		31,1
		31,7
		34,5
		34,9
		35,9
		39,2
		41,3

La Forma 1 y la Forma 2 polimórfica de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico se analizaron adicionalmente por espectrometría de infrarrojos. La Tabla 5 proporciona los números de onda característicos para cada muestra.

5

Tabla 5. Valores de número de onda del espectro de la absorción IR para la Forma 1 y la Forma 2 polimórfica P-0001

Número de onda cm^{-1}		
Forma 1		Forma 2
3238		3266
		3121
		2969
2879		2880
1709		
1645		1639
1590		1589
1519		1519
1485		1487
1417		1417
1331		1322
1305		1306
1280		1287
1246		1246
1211		1215
1149		1143
1102		1096
1022		1027
1013		1012
965		968
915		916
891		893
		857
825		825
796		798
773		767
717		
685		683

651		662
631		
		607
587		585
564		558
550		
532		532
516		508
503		

La Forma 1 y la Forma 2 polimórfica de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico también se analizaron mediante calorimetría de barrido diferencial (DSC), con un barrido de 10,00 °C por minuto. El termograma DSC para la Forma 1 muestra un intercambio exotérmico en aproximadamente 152-164 °C y un pico endotérmico a 268,0 °C. El termograma DSC para la Forma 2 muestra un pico endotérmico en 271,2 °C.

Ejemplo de referencia 11

La {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico se caracteriza por tener funcionalidades que proporcionan centros débilmente básicos y débilmente ácidos que pueden formar complejos de sales orgánicas, resultando una mayor solubilidad. Por ejemplo, el N-7 de la porción azaindol es débilmente básico (pKa aproximadamente 4-5) y puede formar un complejo de sal de adición de ácido con un ácido orgánico tal como ácido benzenosulfónico, ácido metilsulfónico o ácido toluenosulfónico, preferiblemente ácido metanosulfónico o ácido toluenosulfónico. Dichas sales mesilato o tosilato proporcionan una ventaja sobre la base libre, tal como una solubilidad mejorada, una velocidad de disolución intrínseca mejorada y un punto de fusión inferior al de la base libre. La velocidad de disolución intrínseca mejorada proporciona una ventaja en la formulación de la sal, por ejemplo, la formulación en una forma amorfa mediante los métodos descritos en los ejemplos anteriores. La solubilidad mejorada proporciona una formulación más eficiente y rentable, por ejemplo, se puede realizar el secado por pulverización o el procesamiento a granel microprecipitado usando bastante menos volúmenes de disolvente debido a la solubilidad intrínseca. Dichas ventajas también pueden proporcionarse mediante la formación de la sal mesilato o tosilato in situ durante el procesamiento, por ejemplo, el proceso de secado por pulverización, la precipitación controlada con disolvente o la precipitación controlada con pH. También, la disminución de la fusión de las formas de sal proporciona un proceso de extrusión de fusión en caliente más eficiente, permitiendo que la fusión proceda a temperaturas más bajas.

Las sales de adición de ácido, incluyendo las series de ácido sulfónico de los aniones orgánicos, tales como tosilato, besilato o mesilato de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico se forman preferiblemente usando acetona, lo que proporciona solubilidad de la base libre y es un no disolvente una vez que la sal se forma. Generalmente, la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico se añade a 20-50 volúmenes de disolvente de acetona con agitación y calentamiento (30-35 °C) seguido por la adición de 1 equivalente del contraión ácido deseado. La solución se enfría lentamente a 2-8 °C y el sólido se aísla por filtración o centrifugación seguido de secado a vacío. El sólido resultante puede ser amorfo, parcialmente amorfo o cristalino y puede recristalizarse según necesidad en alcohol:acetona:acetato de etilo o alcohol solo para obtener el sólido deseado en la forma cristalina.

La sal mesilato de la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico se preparó suspendiendo 5 g (9,7 mmol) de la Forma 2 polimorfa en 100 ml de acetona, mezclando con calentamiento a 30-35 °C. El ácido metanosulfónico (0,63 ml, 9,7 mmol) se añadió y la solución se enfrió a 5 °C durante 30 minutos. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó y se secó a vacío para proporcionar la sal deseada. La sal tosilato se preparó de modo similar. Los patrones de XRPD ilustrativos para las sales mesilato o tosilato se proporcionan en las Figuras 3 y 4, respectivamente, en comparación con la Forma 2 del polimorfo de base libre. El termograma DSC para la sal mesilato muestra un pico endotérmico en aproximadamente 231 °C. El termograma DSC para la sal de tosilato muestra un pico endotérmico en aproximadamente 223 °C y otro en aproximadamente 253 °C.

Las sales resultantes se procesan a través de las técnicas divulgadas en los ejemplos anteriores, tales como secado por pulverización, precipitación controlada con disolvente, precipitación controlada por pH o extrusión de fusión en caliente para proporcionar la forma amorfa preferida o se procesa adicionalmente con materiales excipientes apropiados para proporcionar una forma farmacéutica directamente comprimible o encapsulada. Las formas de sal tienen ventajas en dichos procesos, tales como para minimizar el uso de disolvente, incrementar el resultado, pureza y rendimiento, así como lograr construcciones no posibles usando las técnicas de disolventes convencionales.

Ejemplo 10

Este ejemplo describe la preparación de una dispersión de sólidos (PGM) del Compuesto I amorfo en HPMCAS.

5 **Preparación de la fase DMA:**

La concentración del Compuesto I y HPMCAS en el disolvente orgánico fue 35 % (p/p), mientras que la proporción entre el Compuesto I y HPMCAS es 30:70. La temperatura de la solución se ajustó a 70 °C.

10 En un matraz reactor de cristal de doble sobrecubierta de 250 ml se disolvieron 21 g del Compuesto I en 130 g de dimetilacetamida (DMA) a 20 - 25 °C. Agitando, se añadieron 48,9 g de HPMC-AS a la solución. La mezcla se calentó hasta 70 °C. Se obtuvo una solución transparente.

Preparación de la fase acuosa

15 En un reactor de 2,0 litros de doble sobrecubierta, tal como el que se ilustra en la Figura 5, se templaron 1210 g de HCl 0,01 N a 5 °C. Por la válvula inferior del reactor se hizo circular la fase acuosa mediante el mezclador de alta cizalladura o con una bomba auxiliar, preferiblemente una bomba de lóbulo giratorio y a continuación con el mezclador de alta cizalladura, se llevó de nuevo a la parte superior del reactor. La entrada de la recirculación dentro
20 del reactor se hizo por debajo del nivel de fluido para prevenir la formación de espuma (ver la Fig. 5).

*Precipitación*Mezclador de alta cizalladura (MAC)

25 La velocidad de punta del rotor en el mezclador de alta cizalladura se estableció en 25 m/seg. Se usó una combinación de rotor/estator con una fila de dientes, una para el rotor y otra para el estator.

Dosificación de la solución de DMA

30 La solución de DMA templada a 70 °C se dosificó con una bomba de engranaje mediante una boquilla inyectora, que se dirige a la cámara de mezclado del mezclador de alta cizalladura, dentro de la fase acuosa circulante.

Velocidad de dosificación de la solución de DMA

35 La solución de DMA se dosificó en la fase acuosa, dando como resultado una proporción de HCl/DMA en la cámara de mezclado del mezclador de alta cizalladura de 100/1.

Dispersión adicional en el MAC (después de la precipitación), aislamiento y lavado.

40 Después de la adición de la solución de DMA la suspensión de PGM obtenida se dispersó durante un tiempo adicional, que corresponde a equivalentes del lote que pasa por el mezclador de alta cizalladura. El tiempo era el correspondiente a un recambio en tiempos de recirculación calculada del lote de 6 veces.

45 La suspensión orientada, mantenida a 5 - 10 °C se separó a partir del PGM sólido. Esto se hizo utilizando un filtrador de succión. El PGM aislado se lavó con HCl 0,01 N (15 kg de HCl 0,01 N/kg de PGM) seguido por el lavado con agua (5 kg de agua/kg de PGM) para eliminar la DMA. El PGM aislado (húmedo) tuvo un contenido de agua de entre 60 y 70 %.

50 *Desaglomeración y secado*

Antes del secado, el PGM (húmedo) se desaglomeró mediante un molino de tamiz. El PGM (húmedo) se secó en un secador de armario. Durante el proceso de secado del PGM la temperatura del producto se bajó a 40 °C para evitar la recristalización del principio farmacológicamente activo. La presión dentro del secador de armario estuvo por
55 debajo de 20 mbar. El contenido de agua del PGM después del secado estaba por debajo del 2,0 % y fue un amorfo señalado en el patrón XRPD.

Ejemplo 11

60 Este ejemplo describe la formación mediante secado por pulverización de un complejo molecular sólido que comprende el Compuesto I y HPMC-AS.

65 El Compuesto I se preparó con un polímero tal como HPMCAS, opcionalmente incluyendo un tensioactivo (por ejemplo, un tensioactivo iónico tal como 1,4-bis(2-etilhexoxi)-1,4-dioxobutano-2-sulfonato de sodio (Docusato sódico) o un tensioactivo no iónico tal como Polisorbato 80). En general, un sistema de disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano:acetona 20:80 (p/p) se equilibró a 30 °C y el Compuesto I se añade a un nivel de 2-10 % de sólidos

en 4-6 porciones con agitación. El HPMCAS en una proporción apropiada, por ejemplo, 70:30 p/p HPMCAS:Compuesto I se añadió (alternativamente HPMCAS y tensioactivo en una proporción de, por ejemplo, 65:5:30 HPMCAS:tensioactivo:Compuesto I). La temperatura se elevó a 35-40 °C y el sistema se filtró opcionalmente para asegurar la eliminación de cualquier sólido no solubilizado. La solución posteriormente se secó por pulverización para proporcionar partículas esféricas con una distribución del tamaño de 1-20 micras. Además el procesamiento puede incluir el secado del material en un lecho fluido o secador de bandeja y el material resultante puede densificarse, por ejemplo, mediante compactación con rodillo. A modo de ejemplo, el Compuesto I y HPMCAS en una proporción 30:70 (p/p) se disolvió a un nivel de 5,4 % de sólidos en una mezcla de 20:80 (p/p) de tetrahidrofurano y acetona. La solución resultante posteriormente se secó por pulverización para producir un polvo amorfo de dispersión de sólidos. La solución se secó por pulverización usando un secador por pulverización apropiado, por ejemplo, un Secador por pulverización GEA-Niro SDMICRO™ para lotes más pequeños (por ejemplo, sólidos de 10 g) y un Secador por pulverización Niro Mobile Manor para lotes más grandes (por ejemplo, sólidos de 1 kg). Por ejemplo, para un lote de 10 g, se mezclaron 35,0 g de tetrahidrofurano con 140,0 g de acetona en un vaso de precipitados de cristal y se añadieron 3,0 g del Compuesto I con agitación durante 10 minutos para su disolución; a continuación se añadieron 7,0 g de HPMCAS-L (Shin-Etsu grado NF) y se agitó. Mientras que los sólidos parecieron disolverse, la solución se filtró a través de papel filtro antes del secado por pulverización. La solución se secó por pulverización con el Secador por pulverización GEA-Niro SDMICRO™ con condiciones de entrada/salida de 85 °C y 55 °C, respectivamente, con presión de gas de atomización en 0,5 bar. El material de secado por pulverización se recogió en el colector del ciclón, 5,78 g o 58 % de producción.

También se preparó un lote de 1,6 kg, donde la solución se preparó similarmente, solo que en lugar de filtrar, la solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente para asegurarse que todos los sólidos se disuelven. Se unió una pantalla de malla de 200 se al extremo de la manguera de alimentación para eliminar cualquier partícula no disuelta y la solución se secó por pulverización usando el Secador por pulverización Mobile Manor. Las condiciones de salida/entrada fueron 100 °C y 5 °C, respectivamente, presión del gas de atomización en 1.0 bar con una proporción del flujo del gas de 90 kg/h. El material posteriormente se secó por pulverización durante dos días y el material recogido después del primer día se sometió a secado a vacío a 45 °C para eliminar los disolventes residuales. El material recogido se evaluó para determinar la densidad aparente (0,23 g/ml), tamaño de partículas (8 micras con una distribución normal y desviación estándar de 3 micras), disolvente residual (después de 89 horas de secado en vacío, el lote grande tenía disolventes residuales de 0,001 % de acetona y 0,017 % de tetrahidrofurano), microscopio de luz polarizada, DSC (el termograma DSC para el lote pequeño mostró un pico endotérmico en aproximadamente 243 °C mientras que el termograma para el lote grande no mostró esencialmente ningún pico) y XRPD (que mostró un material amorfo).

Todas las patentes y otras referencias citadas en la descripción son indicativas del nivel de habilidades de los expertos en la materia a la cual la invención pertenece la invención.

Un experto en la materia apreciaría rápidamente que la presente invención está bien adaptada para obtener los términos y ventajas mencionadas, así como aquellos inherentes al mismo. Los métodos, variaciones y composiciones descritos en la presente memoria como actualmente representativos de las realizaciones preferidas son ilustrativas y no se pretende que sean limitaciones del alcance de la invención.

Será rápidamente aparente para un experto en la materia que las varias sustituciones y modificaciones se harán en la invención divulgada en la presente memoria sin apartarse del alcance de las reivindicaciones. Por ejemplo, pueden hacerse variaciones en las condiciones de cristalización o co-cristalización para las proteínas Ret y sustitutas de Ret y/o se pueden usar varias secuencias de dominio cinasa. Por lo tanto, dichas realizaciones adicionales están dentro del alcance de la presente invención y las siguientes reivindicaciones.

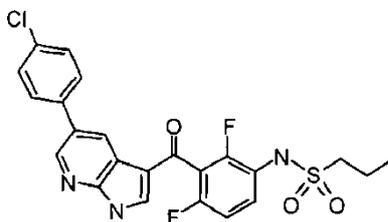
La invención ilustrativamente descrita en la presente memoria puede practicarse apropiadamente en la ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se divulgan específicamente en la presente memoria. Por lo tanto, por ejemplo, en cada caso de la presente memoria, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" pueden reemplazarse con cualquiera de los otros dos términos. Por lo tanto, para una realización de la invención usando uno de los términos, la invención también incluye otra realización en la que uno de estos términos se reemplaza con otro de estos términos. En cada realización, los términos tienen su significado establecido. Así, por ejemplo, una realización puede comprender un método "que comprende" una serie de etapas, otra realización comprendería un método "consistiendo esencialmente de" las mismas etapas y una tercera realización comprendería un método "que consiste en" las mismas etapas. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de la descripción y no de limitación y no existe intención de que el uso de dichos términos y expresiones excluyan ningún equivalente de las características mostradas y descritas o las porciones de los mismos, pero se reconoce que varias modificaciones son posibles dentro del alcance de la invención reivindicada. Además, debe entenderse que aunque la presente invención se ha divulgado específicamente por las realizaciones preferidas y las características opcionales, el experto en la materia podrá elegir características opcionales, modificación y variación de los conceptos divulgados en la presente memoria y que dichas modificaciones y variaciones se consideran que están dentro del alcance de esta invención como se define por las reivindicaciones anexas.

Además, donde las características o aspectos de la invención se describen en términos de los grupos Markush u otros grupos de alternativas, aquellos expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier miembro o subgrupo de miembros individuales del grupo Markush u otro grupo.

- 5 A menos que se indique lo contrario, donde se proporcionan diversos valores numéricos para las realizaciones, se describen realizaciones adicionales tomando cualesquiera 2 valores diferentes como los puntos finales de un intervalo. Dichos intervalos también están dentro del alcance de la invención descrita.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión de sólidos que comprende el Compuesto I:



5

molecularmente dispersado dentro de una matriz de polímero formada por un polímero iónico, polímero que es succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), en su estado sólido, y en donde el Compuesto I está presente en una forma amorfa.

10

2. Una composición que comprende una dispersión de sólidos de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

3. Una formulación que comprende la dispersión de sólidos de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición de acuerdo con la reivindicación 2 suspendida en un vehículo acuoso.

4. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende además dióxido de silicio coloidal.

20

5. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho dióxido de silicio está presente en una cantidad de al menos el 0,5 % en peso de la composición.

6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho vehículo acuoso contiene el 2 % en peso de hidroxipropilcelulosa.

25

7. Un método para fabricar una dispersión de sólidos de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho método la microprecipitación del Compuesto I y un polímero iónico.

30

8. Un método para fabricar una dispersión de sólidos de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho método comprende la etapa del método de una precipitación controlada con disolvente.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la dispersión de sólidos se prepara mediante secado por pulverización o extrusión de fusión en caliente.

35

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el Compuesto I y el polímero iónico forman una dispersión molecular del Compuesto I en dicho polímero iónico.

40

11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 o 10, en el que dicho polímero es succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa y en el que el Compuesto I y dicho succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa se disuelven en un disolvente orgánico.

45

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el disolvente se selecciona entre dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y N-metil pirrolidona.

50

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el complejo molecular sólido resultante se lava con agua para eliminar el disolvente orgánico.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la solución resultante se añade a agua, con lo que el Compuesto I y el succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa precipitan simultáneamente para formar un complejo molecular sólido que contiene el Compuesto I incrustado en una matriz formada por dicho polímero.

55

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la solución resultante se añade a ácido clorhídrico acuoso (HCl), con lo que el Compuesto I y el acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa precipitan simultáneamente para formar un complejo sólido que contiene el Compuesto molecular I incrustado en una matriz formada por dicho polímero.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende las siguientes etapas:

(a) disolver el Compuesto I y HPMCAS en el mismo disolvente orgánico para proporcionar una sola fase orgánica;

(b) añadir continuamente la fase orgánica obtenida en (a) a una fase acuosa que está presente en una cámara de mezclado, estando dicha cámara de mezclado equipada con una unidad de mezclado de alta cizalladura y dos aberturas adicionales que conectan dicha cámara de mezclado con un bucle cerrado, en donde dicha fase acuosa se hace circular y pasa a través de la cámara de mezclado;

5 (c) precipitar una mezcla que consiste en la forma amorfa del Compuesto I y HPMCAS de la fase acuosa mencionada en (b), mientras que el mezclador de alta cizalladura está funcionando y dicha fase acuosa se pasa a través de la cámara de mezclado en un bucle cerrado, dando lugar a la formación de una suspensión acuosa del precipitado;

10 (d) circulación continua de la suspensión acuosa a través de la cámara de mezclado mientras la unidad de mezclado de alta cizalladura está funcionando y después de que la solución orgánica preparada en (a) se haya agregado completamente a la fase acuosa hasta que se obtenga un tamaño de partícula y/o una distribución del tamaño de las partículas definidos;

(e) aislar la fase sólida de la suspensión;

15 (f) lavar la fase sólida aislada con agua y

(g) desaglomerar y secar la fase sólida.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en el que

20 - la fase orgánica de la etapa (a) es una solución al 35 % del Compuesto I y HPMCAS en DMA, siendo la relación entre el Compuesto I y HPMCAS del 30 % al 70 % (p/p) y

- la adición continua en la etapa (b) se logra mediante una boquilla inyectora que está orientada en un ángulo entre 40 y 50° respecto al eje longitudinal del mezclador de alta cizalladura y que está a una distancia de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mm del rotor de dicho mezclador de alta cizalladura que está funcionando con una velocidad de punta de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 m/seg.

25

FIG. 1

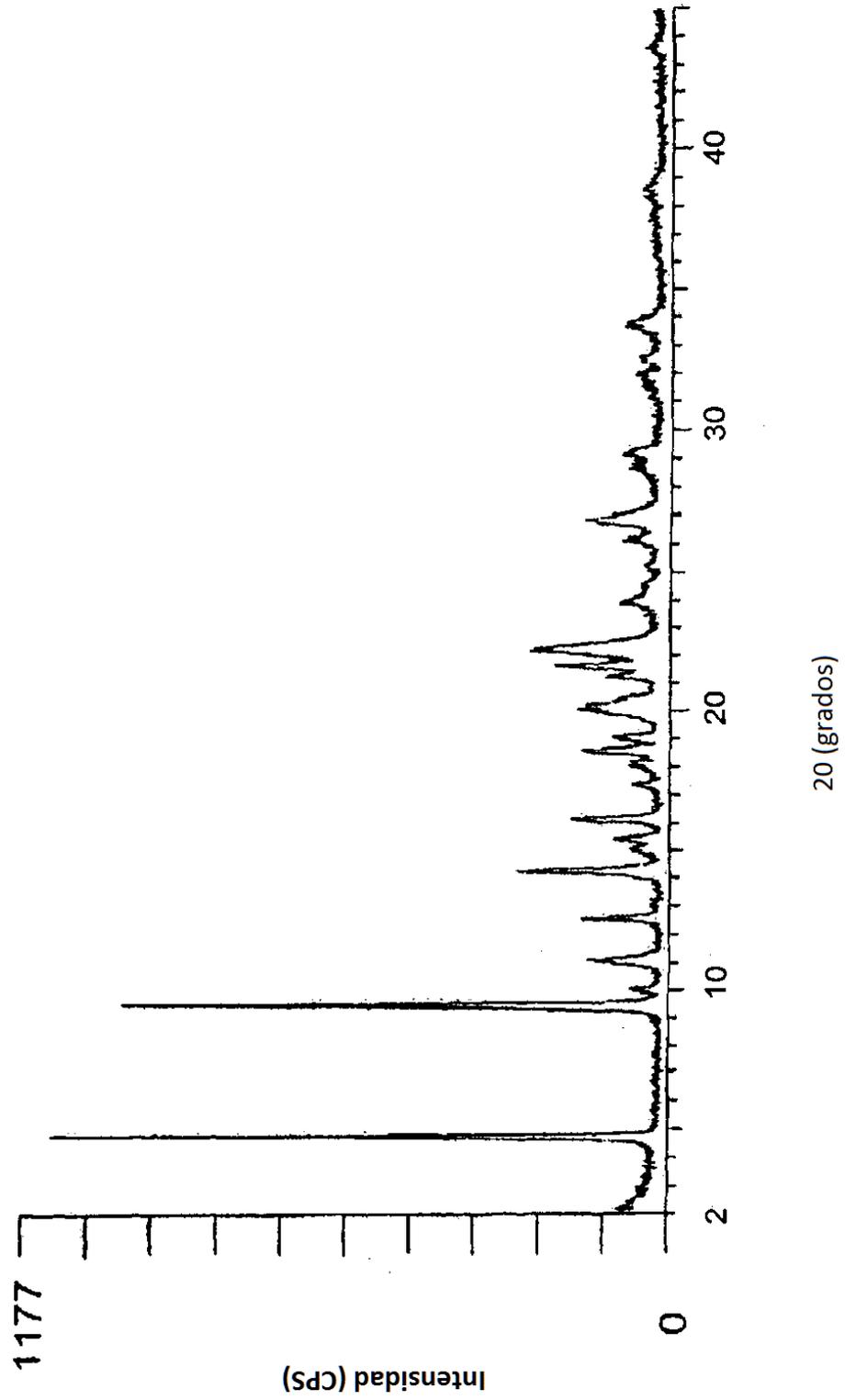


FIG. 2

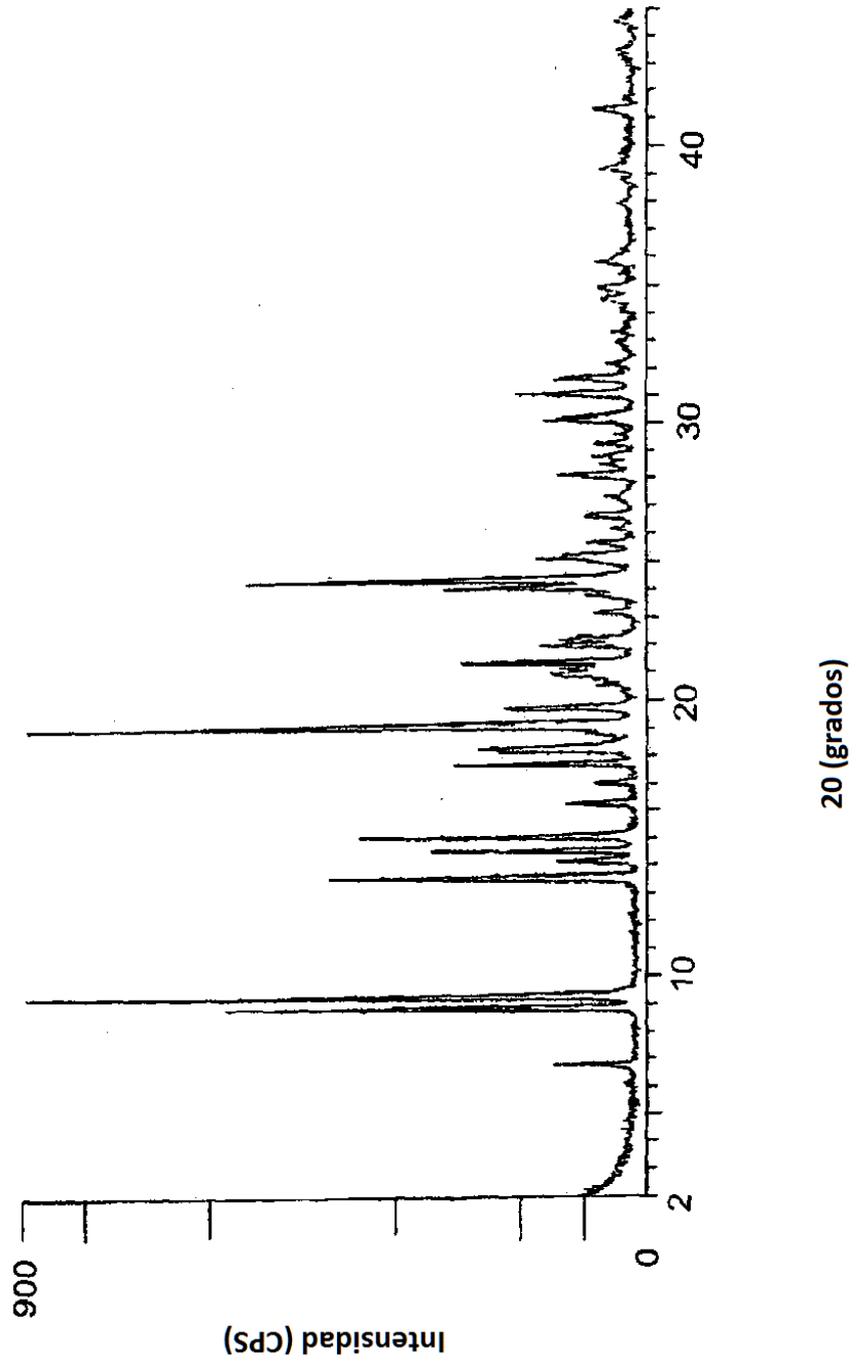


FIG. 3

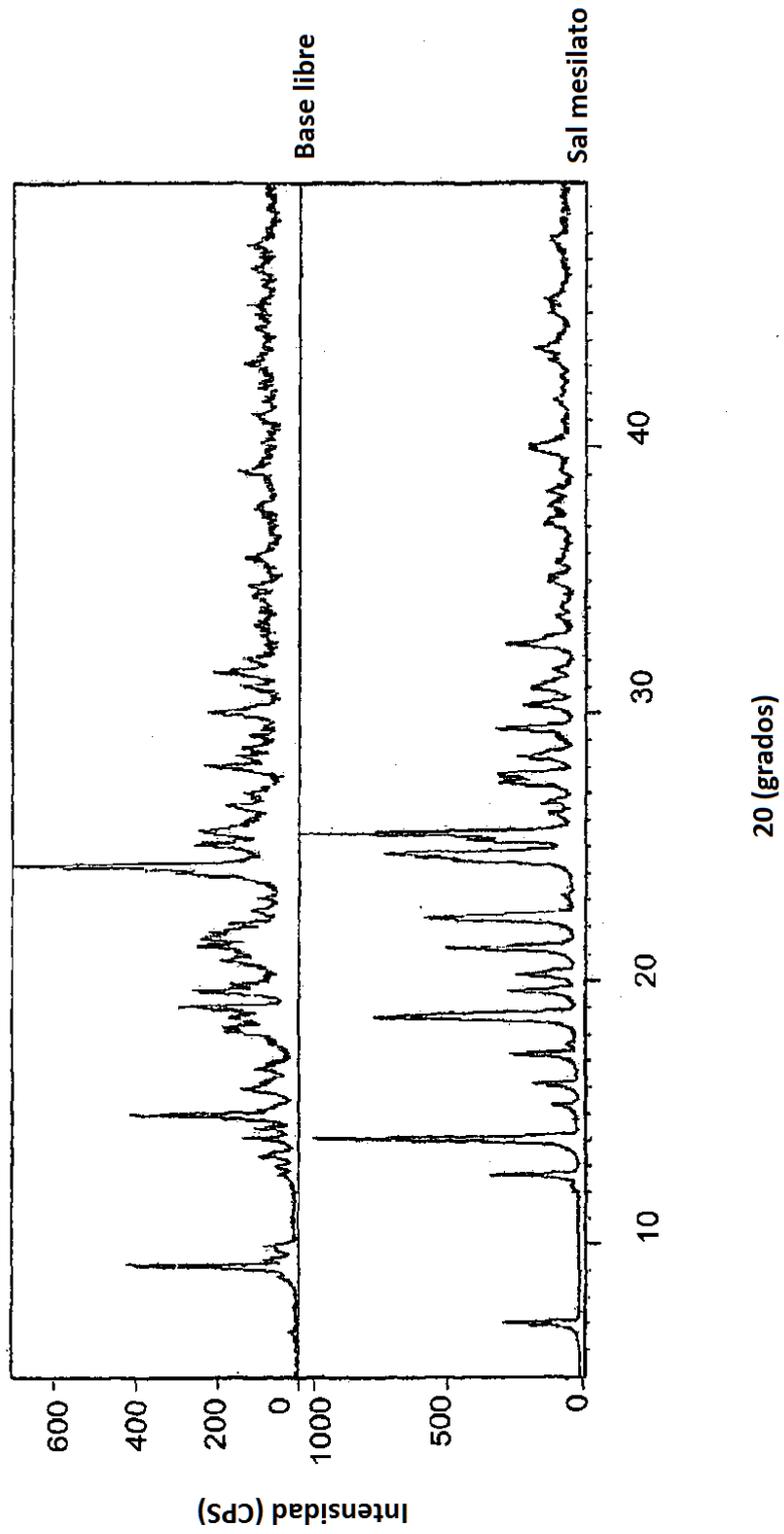


FIG. 4

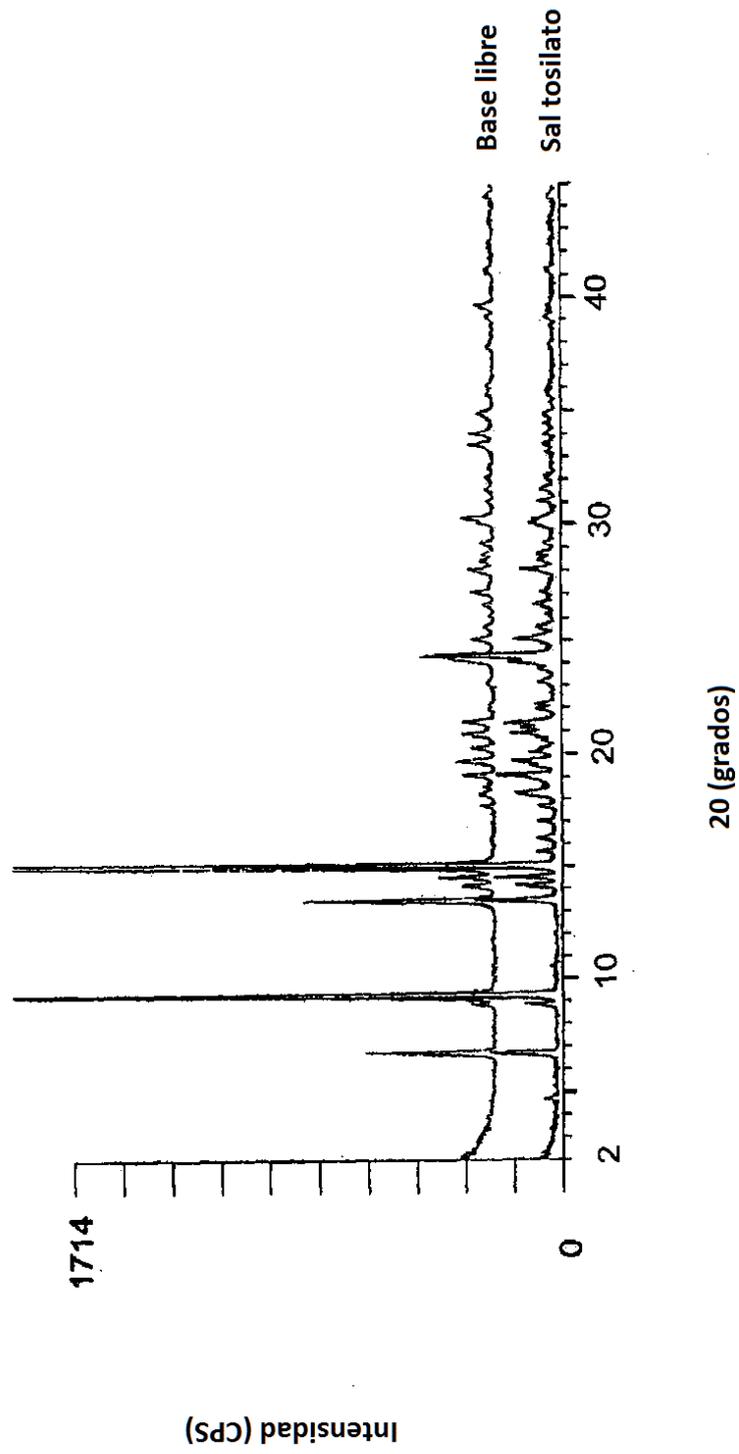


FIG. 5

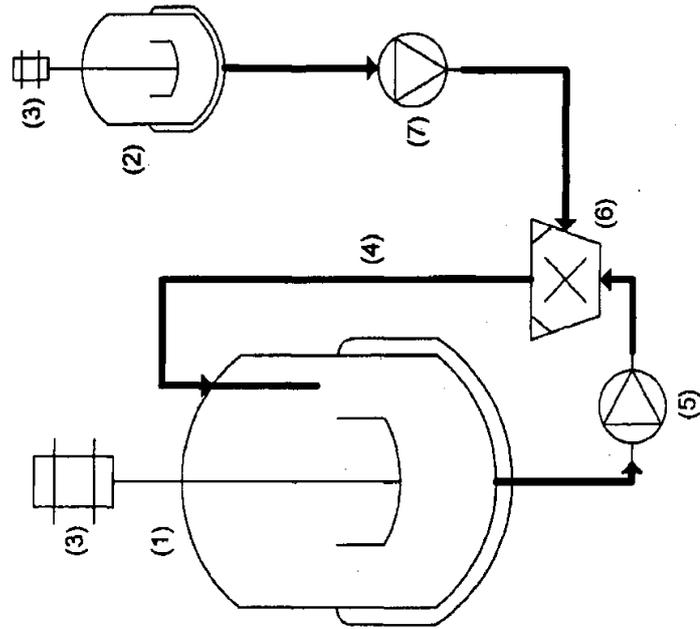


FIG. 6

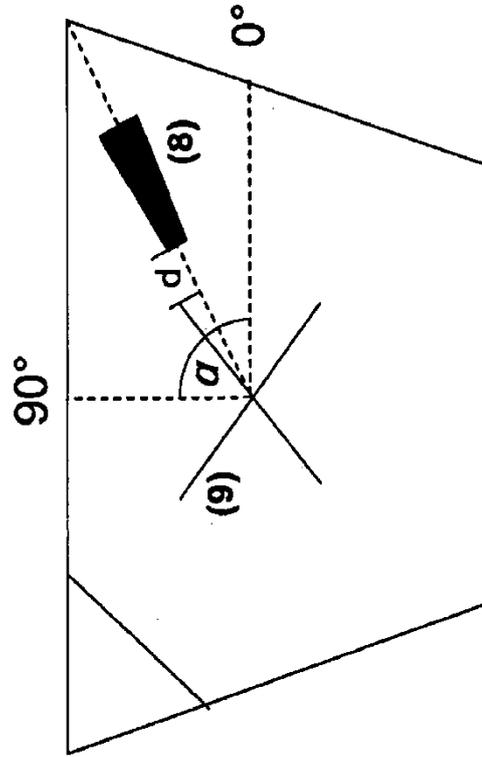


FIG. 7A

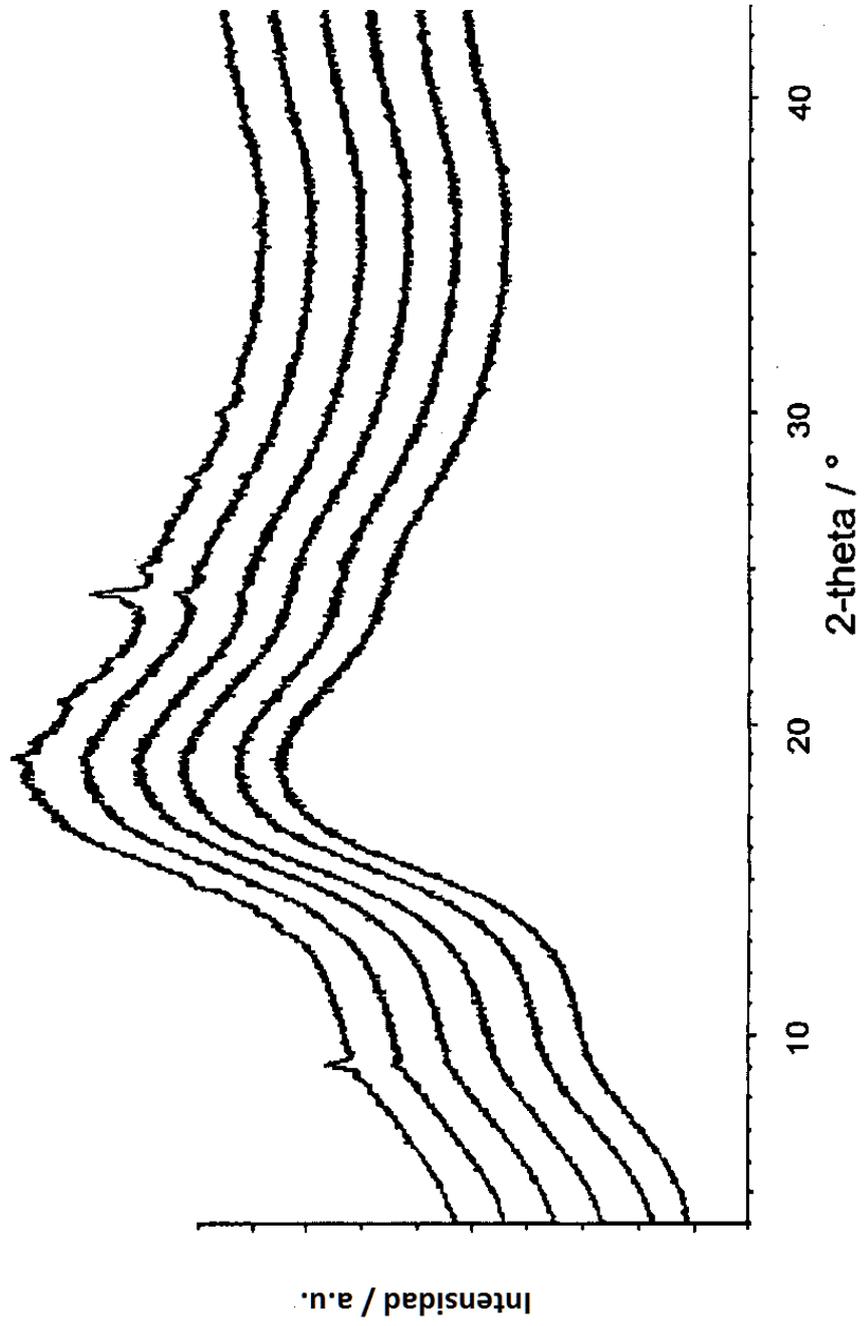


FIG. 7B

