

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 575**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2016 PCT/CN2016/083098**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16188399**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2016 E 16799287 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3302483**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y su uso**

30 Prioridad:

25.05.2015 WO PCT/CN2015/079650

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2020

73 Titular/es:

**HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (100.0%)
Building 4, 720 Cailun Road, Hi-tech Park
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**LIU, ZHONGZHOU;
FU, CHONGDONG y
SHI, BIN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 796 575 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas y su uso

La angiogénesis es un proceso en donde nuevos vasos sanguíneos pueden crecer a partir de la vasculatura existente. Dicho proceso se puede producir en la curación de heridas del cuerpo, tal como la restauración del flujo sanguíneo en una lesión tisular, por ejemplo, una lesión de la mano. Sin embargo, se podría iniciar una angiogénesis excesiva en condiciones patológicas específicas, por ejemplo, tumor, AMD (degeneración macular relacionada con la edad), artritis reumatoide, psoriasis, etc. En tales circunstancias, los nuevos vasos sanguíneos pueden tender a proporcionar de manera indeseada nutrición a los tejidos patológicos y a lesionar a los tejidos normales. Por ejemplo, las células cancerosas pueden ingresar a la circulación sanguínea a través de nuevos vasos sanguíneos e invadir tejidos normales.

El VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y su receptor VEGFR-2 (también denominado KDR, receptor que contiene dominio de inserción de cinasa) pueden formar la principal vía para la formación de nuevos vasos sanguíneos. Se ha indicado que la inhibición del KDR puede provocar la apoptosis de células endoteliales que, en consecuencia, bloquea el proceso de angiogénesis (Rubin M. Tuder, Chest, 2000; 117:281). Por lo tanto, los inhibidores de KDR se pueden usar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis.

El FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) es una molécula proangiogénesis como el VEGF. Durante la angiogénesis, se cree que el VEGF es esencial en el proceso de neovascularización. El eje FGF (factor de crecimiento de fibroblastos)/FGFR (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) tiene un papel en hacer madurar funcionalmente los vasos recién formados. Además, se halló activación aberrante de los miembros de la familia FGF y sus receptores relacionados en múltiples cánceres, tales como cánceres de mama, vejiga y próstata. El FGFR1 y sus compañeros de unión FGF1, FGF2, FGF8b y FGF17 también aparecen elevados. En otros tipos de tumores, el FGFR1 participa como un oncogén cuya expresión aumenta en comparación con el tejido normal. Por lo tanto, el bloqueo de la señalización de FGF/FGFR puede ser beneficioso para el tratamiento de cánceres asociados a la activación de FGF/FGFR.

Los tumores neuroendocrinos (NET, por sus siglas en inglés) son un cáncer raro del sistema hormonal, normalmente enlentecen el crecimiento. Los NET pertenecen a las neoplasias neuroendocrinas (NEN, por sus siglas en inglés), que son tumores raros que surgen a partir de células neuroendocrinas embrionarias, tienen biomarcadores neuroendocrinos y pueden producir hormonas polipeptídicas. Dado que las NEN tienen un desarrollo natural de la enfermedad prolongado con un índice de supervivencia a 5 años relativamente alto en comparación con otros tumores, existe una gran cantidad de pacientes sobrevivientes con NEN. Las NEN aparecen en varios órganos y tejidos en todo el cuerpo.

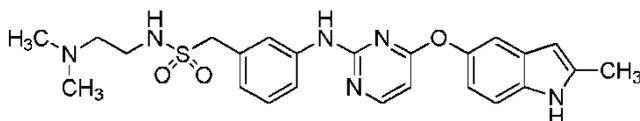
La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó a las NEN en tres tipos básicos: de evolución lenta (G1), de evolución intermedia (G2) y de evolución rápida (G3) (también conocido como carcinoma neuroendocrino, NEC). Los primeros dos tipos (G1 y G2) se denominan colectivamente NET. Los NET exhiben un índice mitótico (recuento mitótico $\leq 20/10$ HPE) y/o un índice de proliferación de Ki67 (≤ 20 %) de células tumorales. En general, cuanto más rápida es la evolución (es decir, cuanto más alto es el recuento mitótico y el índice de proliferación de Ki-67), más agresivo se volverá el tumor y peor pronóstico tendrá el paciente. Aunque los NET de evolución lenta e intermedia exhiben una progresión tumoral lenta y los NET incipientes se pueden tratar satisfactoriamente con cirugía, los pacientes con NET avanzados no responden a la quimioterapia y tienen opciones de tratamiento muy limitadas. Por lo tanto, los NET avanzados son un tipo de tumor insensible.

Los NET que surgen en el páncreas se pueden distinguir de aquellos que surgen en cualquier otra parte del tracto gastrointestinal. Aunque se creía originalmente que los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET, por sus siglas en inglés) surgían de las células de los islotes pancreáticos, trabajos recientes respaldan la noción de que los que PNET surgen de células progenitoras ductales que no provienen de islotes similares a células madre, lo que respalda la transición en la nomenclatura de carcinoma de células de islote a tumor neuroendocrino pancreático. Los medicamentos actuales para los PNET incluyen somatostatina, interferón, sustancias quimioterapéuticas y fármacos con direccionamiento molecular (tales como Sunitinib y Everolimus). Los pacientes con PNET no son sensibles a la quimioterapia tradicional y solo se ha demostrado que dos terapias dirigidas prolongan la supervivencia sin progresión (PFS, por sus siglas en inglés) en PNET avanzados.

Las neoplasias neuroendocrinas extrapancreáticas (NET extrapancreáticas) se originan en órganos o tejido distinto del páncreas, los más comunes entre estos son los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GI-NET, por sus siglas en inglés), que se encuentran en el estómago, duodeno, intestinos delgados, apéndice, ciego, colon y recto. En la actualidad, la FDA solo ha aprobado análogos de somatostatina de acción prolongada (SSA, por sus siglas en inglés; incluidos octreotida y lanreotida) para su uso en el tratamiento de NET extrapancreáticas. Sin embargo, debido a su baja actividad antitumoral, los SSA se usan principalmente en estudios clínicos en los que participan pacientes con tumores G1, porque dichos tumores tienen un mejor pronóstico y un índice de crecimiento lento.

El compuesto de Fórmula A ("Compuesto A" y "compuesto de fórmula A" se usan de manera intercambiable en la presente memoria), es decir, *N*-(2-(dimetilamino) etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-

metanosulfonamida, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este se describió en la solicitud de patente estadounidense núm.: 13/510.249 (la solicitud '249), que es una etapa nacional de PCT/CN2010/078997, presentada el 23 de noviembre de 2010, ahora expedida como la patente estadounidense núm.: 8.658.658 (la patente '658).



Formula A

5 *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-metanosulfonamida

Las formas cristalinas en estados sólido I e II del compuesto de Fórmula A, es decir, la Forma I *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-metanosulfonamida y la Forma II *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-metanosulfonamida y los métodos para su preparación se descubrieron y describieron en la patente '658.

10 En la presente memoria se describe el compuesto micronizado de Fórmula A y/o la al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este micronizada en donde el Compuesto A micronizado y/o la al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD, por sus siglas en inglés) menor o igual que 20 µm. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A es la Forma I. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A es la Forma I sustancialmente pura. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A es la Forma II. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A es la Forma II sustancialmente pura. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula A y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este se micronizan con un valor D90 menor o igual que 20,0 µm, tal como que varía de 1,0-20,0 µm o que varía de 2,0-12,0 µm. En algunas realizaciones, la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II, la Forma II sustancialmente pura se micronizan con un valor D90 menor o igual que 20,0 µm, tal como que varía de 1,0-20,0 µm o que varía de 2,0-12,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 1,0 a 2,0 µm, de mayor que 2,0 a 3,0 µm, de mayor que 3,0 a 4,0 µm, de mayor que 4,0 a 6,0 µm, de mayor que 6,0 a 8,0 µm, de mayor que 8,0 a 10,0 µm o de mayor que 10,0 a 12,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 2,0 a 5,0 µm, por ejemplo, el valor D90 es 3,0, 3,5 o 4,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 9,0 a 12,0 µm, por ejemplo, el valor D90 es 9,5 o 10,0 µm. En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 µm o es menor o igual que 10,0 µm. En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 µm. En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 µm. El Compuesto A micronizado como se describió anteriormente se usan en el tratamiento de al menos una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR1, y/o al menos una enfermedad sensible a la inhibición de KDR, en donde dicha enfermedad es una enfermedad relacionada con la angiogénesis.

30 En algunas realizaciones, los tumores neuroendocrinos son tumores neuroendocrinos pancreáticos. En algunas realizaciones, los tumores neuroendocrinos son tumores neuroendocrinos extrapancreáticos. En algunas realizaciones, los tumores neuroendocrinos son tumores neuroendocrinos gastrointestinales.

También se describe una composición farmacéutica que comprende el Compuesto A micronizado y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el Compuesto A micronizado y/o la al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 µm para su uso en el tratamiento de al menos una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR1 y/o al menos una enfermedad sensible a la inhibición de KDR, en donde dicha enfermedad es una enfermedad relacionada con la angiogénesis. En algunas realizaciones, el Compuesto A es la Forma I. En algunas realizaciones, el Compuesto A es la Forma I sustancialmente pura. En algunas realizaciones, el Compuesto A es la Forma II. En algunas realizaciones, el Compuesto A es la Forma II sustancialmente pura. En algunas realizaciones, el Compuesto A, la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II, la Forma II sustancialmente pura se micronizan con un valor D90 menor o igual que 20,0 µm, tal como que varía de 1,0-20,0 µm o que varía de 2,0-12,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 1,0 a 2,0 µm, de mayor que 2,0 a 3,0 µm, de mayor que 3,0 a 4,0 µm, de mayor que 4,0 a 6,0 µm, de mayor que 6,0 a 8,0 µm, de mayor que 8,0 a 10,0 µm o de mayor que 10,0 a 12,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 2,0 a 5,0 µm, por ejemplo, el valor D90 es 3,0, 3,5 o 4,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 9,0 a 12,0 µm, por ejemplo, el valor D90 es 9,5 o 10,0 µm. En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 µm o es menor o igual que 10,0 µm. En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 µm. En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 µm.

50 También se describe en la presente memoria una primera composición farmacéutica que comprende el Compuesto A micronizado y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el Compuesto A micronizado y/o la al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20,0 µm, tal como que varía de 1,0-20,0 µm o que varía de 2,0-12,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 1,0 a 2,0 µm, de mayor que 2,0 a 3,0 µm, de mayor que 3,0 a 4,0 µm, de mayor que 4,0 a 6,0 µm, de mayor que 6,0 a 8,0 µm, de mayor que 8,0 a 10,0 µm o de mayor que 10,0 a 12,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 2,0 a 5,0 µm, por ejemplo, el valor D90 es 3,0, 3,5 o 4,0 µm. En algunas

realizaciones, el valor D90 varía de 9,0 a 12,0 μm , por ejemplo, el valor D90 es 9,5 o 10,0 μm . En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm o es menor o igual que 10,0 μm . En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 μm . En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .

5 En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el Compuesto A micronizado es la Forma I micronizada. En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el Compuesto A micronizado es la Forma I sustancialmente pura micronizada.

En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el Compuesto A micronizado es la Forma II micronizada. En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el Compuesto A micronizado es la Forma II sustancialmente pura micronizada.

10 En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 menor o igual que 20,0 μm , tal como que varía de 1,0-20,0 μm o que varía de 2,0-12,0 μm . En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 1,0 a 2,0 μm , de mayor que 2,0 a 3,0 μm , de mayor que 3,0 a 4,0 μm , de mayor que 4,0 a 6,0 μm , de mayor que 6,0 a 8,0 μm , de mayor que 8,0 a 10,0 μm o de mayor que 10,0 a 12,0 μm . En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 2,0 a 5,0 μm , por ejemplo, tiene un valor D90 como 3,0, 3,5 o 4,0 μm . En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 9,0 a 12,0 μm , por ejemplo, tiene un valor D90 como 9,5 o 10,0 μm . En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm o es menor o igual que 10,0 μm . En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 μm . En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .

25 En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la Forma II micronizada o la Forma II sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 menor o igual que 20,0 μm , tal como que varía de 1,0-20,0 μm o que varía de 2,0-12,0 μm . En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la Forma II micronizada o la Forma II sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 1,0 a 2,0 μm , de mayor que 2,0 a 3,0 μm , de mayor que 3,0 a 4,0 μm , de mayor que 4,0 a 6,0 μm , de mayor que 6,0 a 8,0 μm , de mayor que 8,0 a 10,0 μm o de mayor que 10,0 a 12,0 μm . En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la Forma II micronizada o la Forma II sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 2,0 a 5,0 μm , por ejemplo, tiene un valor D90 como 3,0, 3,5 o 4,0 μm . En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la Forma II micronizada o la Forma II sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 9,0 a 12,0 μm , por ejemplo, tiene un valor D90 como 9,5 o 10,0 μm . En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm o es menor o igual que 10,0 μm . En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 μm . En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .

35 En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de diluyentes (tales como manitol, celulosa microcristalina, almidón, lactosa, dextrina, sorbitol), desintegrantes (tales como glicolato de almidón sódico), aglutinantes de granulación (tales como polivinilpirrolidona (PVP)) y fluidificantes (tales como dióxido de silicio y estearato de magnesio). En algunas realizaciones, el diluyente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 35 % a aproximadamente 90 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, el fluidificante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, el desintegrante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, los aglutinantes de granulación pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición. En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de manitol, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona (PVP) y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

55 En algunas realizaciones de la primera composición farmacéutica, la composición farmacéutica está en forma de comprimido o cápsula, el Compuesto A micronizado, tal como la Forma I/la Forma I sustancialmente pura micronizada o la Forma II/la Forma II sustancialmente pura micronizada y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable sal de este micronizada puede estar presente en una cantidad de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 mg en un comprimido o cápsula, tal como en una cápsula.

60 También se describe en la presente memoria una segunda composición farmacéutica que comprende el Compuesto A micronizado y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la distribución de tamaño de partícula (PSD) del Compuesto A micronizado tiene un valor D90 menor o igual que 20,0 μm , tal como que varía de 1,0-20,0 μm o que varía de 2,0-12,0 μm . En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 1,0 a 2,0 μm , de mayor que 2,0 a 3,0

5 μm , de mayor que 3,0 a 4,0 μm , de mayor que 4,0 a 6,0 μm , de mayor que 6,0 a 8,0 μm , de mayor que 8,0 a 10,0 μm o de mayor que 10,0 a 12,0 μm . En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 2,0 a 5,0 μm , por ejemplo, el valor D90 es 3,0, 3,5 o 4,0 μm . En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 9,0 a 12,0 μm , por ejemplo, el valor D90 es 9,5 o 10,0 μm . En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm o es menor o igual que 10,0 μm . En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 μm . En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .

En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el Compuesto A micronizado es la Forma I sustancialmente pura micronizada. En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el Compuesto A micronizado es la Forma I sustancialmente pura micronizada.

10 En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el Compuesto A micronizado es la Forma II sustancialmente pura micronizada. En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el Compuesto A micronizado es la Forma II sustancialmente pura micronizada.

15 En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 menor o igual que 20,0 μm , tal como que varía de 1,0-20,0 μm o que varía de 2,0-12,0 μm . En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 1,0 a 2,0 μm , de mayor que 2,0 a 3,0 μm , de mayor que 3,0 a 4,0 μm , de mayor que 4,0 a 6,0 μm , de mayor que 6,0 a 8,0 μm , de mayor que 8,0 a 10,0 μm o de mayor que 10,0 a 12,0 μm . En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 2,0 a 5,0 μm , por ejemplo, tiene un valor D90 como 3,0, 3,5 o 4,0 μm . En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 9,0 a 12,0 μm , por ejemplo, tiene un valor D90 como 9,5 o 10,0 μm . En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm o es menor o igual que 10,0 μm . En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 μm . En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .

25 En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la Forma II micronizada o la Forma II sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 tiene un valor D90 menor o igual que 20,0 μm , tal como que varía de 1,0-20,0 μm o que varía de 2,0-12,0 μm . En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la Forma II micronizada o la Forma II sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 1,0 a 2,0 μm , de mayor que 2,0 a 3,0 μm , de mayor que 3,0 a 4,0 μm , de mayor que 4,0 a 6,0 μm , de mayor que 6,0 a 8,0 μm , de mayor que 8,0 a 10,0 μm o de mayor que 10,0 a 12,0 μm . En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la Forma II micronizada o la Forma II sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 2,0 a 5,0 μm , por ejemplo, tiene un valor D90 como 3,0, 3,5 o 4,0 μm . En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la Forma II micronizada o la Forma II sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 9,0 a 12,0 μm , por ejemplo, tiene un valor D90 como 9,5 o 10,0 μm . En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm o es menor o igual que 10,0 μm . En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 μm . En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .

40 En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de diluyentes (tales como manitol, celulosa microcristalina, almidón, lactosa, dextrina, sorbitol), desintegrantes (tales como glicolato de almidón sódico), aglutinantes de granulación (tales como polivinilpirrolidona (PVP)) y fluidificantes (tales como dióxido de silicio y estearato de magnesio). En algunas realizaciones, el diluyente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 35 % a aproximadamente 90 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, el fluidificante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, el desintegrante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, los aglutinantes de granulación pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición. En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de manitol, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona (PVP) y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

55 En algunas realizaciones de la segunda composición farmacéutica, la composición farmacéutica está en forma de comprimido o cápsula, el Compuesto A micronizado puede estar presente en una cantidad de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 mg en un comprimido o cápsula, tal como en una cápsula.

60 También se describe en la presente memoria una tercera composición farmacéutica que comprende Compuesto A micronizado que es la Forma I o la Forma I sustancialmente pura, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde

la Forma I o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 menor o igual que 20,0 µm, tal como que varía de 1,0-20,0 µm o que varía de 2,0-12,0 µm. En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 1,0 a 2,0 µm, de mayor que 2,0 a 3,0 µm, de mayor que 3,0 a 4,0 µm, de mayor que 4,0 a 6,0 µm, de mayor que 6,0 a 8,0 µm, de mayor que 8,0 a 10,0 µm o de mayor que 10,0 a 12,0 µm. En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 2,0 a 5,0 µm, por ejemplo, tiene un valor D90 como 3,0, 3,5 o 4,0 µm. En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, la Forma I micronizada o la Forma I sustancialmente pura micronizada tiene un valor D90 que varía de 9,0 a 12,0 µm, por ejemplo, tiene un valor D90 como 9,5 o 10,0 µm. En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 µm o es menor o igual que 10,0 µm. En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 µm. En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 µm.

En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de diluyentes (tales como manitol, celulosa microcristalina, almidón, lactosa, dextrina, sorbitol), desintegrantes (tales como glicolato de almidón sódico), aglutinantes de granulación (tales como polivinilpirrolidona (PVP)) y fluidificantes (tales como dióxido de silicio y estearato de magnesio). En algunas realizaciones, el diluyente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 35 % a aproximadamente 90 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, el fluidificante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, el desintegrante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, los aglutinantes de granulación pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición. En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de manitol, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, polivinilpirrolidona (PVP) y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, dióxido de silicio y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio. En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

En algunas realizaciones de la tercera composición farmacéutica, la composición farmacéutica está en forma de comprimido o cápsula, el Compuesto A micronizado que es la Forma I o la Forma I sustancialmente pura puede estar presente en una cantidad de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 mg en un comprimido o cápsula, tal como en una cápsula.

También se describe en la presente memoria el compuesto y la composición como se definen en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar a un sujeto en necesidad reconocida de tratamiento para al menos una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR1 y/o al menos una enfermedad sensible a la inhibición de KDR, en donde dicha enfermedad es un trastorno relacionados con la angiogénesis, de una composición farmacéutica seleccionada de la primera, segunda y tercera composición farmacéutica, incluida cada una de las realizaciones de estas, como se describieron anteriormente. En algunas realizaciones, los trastornos relacionados con la angiogénesis como se describen en la presente memoria son cáncer y degeneración macular relacionada con la edad. En algunas realizaciones, los cánceres como se describen en la presente memoria son cáncer de pulmón, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer óseo, cáncer de tiroides, tumores neuroendocrinos, sarcoma, tal como sarcoma de tejidos blandos y leucemia.

También se describe un método para preparar un comprimido o cápsulas, que comprende:

mezclar al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido de Compuesto A, sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II o la Forma II sustancialmente pura del Compuesto A, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el Compuesto A, las sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II o la Forma II sustancialmente pura del Compuesto A se micronizan con un D90 de PSD igual a o menor que 20 µm,

combinar en seco, granular en húmedo o compactar con rodillo la mezcla resultante, y

cargar cápsulas con la combinación seca, el granulado húmedo o la mezcla compactada por rodillo, o comprimir hasta formar comprimidos con la combinación seca, el granulado húmedo o la mezcla compactada por rodillo.

En algunas realizaciones del método para preparar un comprimido o cápsulas, el Compuesto A, las sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II, la Forma II sustancialmente pura del Compuesto A se micronizan con un valor D90 de PSD que varía de 1,0-20,0 µm o que varía de 2,0-12,0 µm. En algunas realizaciones del método para preparar un comprimido o cápsulas, el Compuesto A, las sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II o la Forma II sustancialmente pura del Compuesto A se micronizan con un valor D90 de PSD que varía de 1,0 a 2,0 µm, de mayor que 2,0 a 3,0 µm, de mayor que 3,0 a 4,0 µm, de mayor que 4,0 a 6,0 µm, de mayor que 6,0 a 8,0 µm, de mayor que

- 8,0 a 10,0 μm o de mayor que 10,0 a 12,0 μm . En algunas realizaciones del método para preparar un comprimido o cápsulas, el Compuesto A, las sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II, la Forma II sustancialmente pura del Compuesto A se micronizan con un valor D90 de PSD que varía de 2,0 a 5,0 μm , por ejemplo, con un valor D90 como 3,0, 3,5 o 4,0 μm . En algunas realizaciones del método para preparar un comprimido o cápsulas, el Compuesto A, las sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II, la Forma II sustancialmente pura del Compuesto A se micronizan con un valor D90 de PSD que varía de 9,0 a 12,0 μm , por ejemplo, con un valor D90 como 9,5 o 10,0 μm . En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm o es menor o igual que 10,0 μm . En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 μm . En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .
- 5
- 10 Breve descripción de los dibujos
- La Figura 1 muestra efectos antitumorales de la Forma I del Compuesto A en un modelo de tumor NCI-H716.
- La Figura 2 muestra perfiles PK del Compuesto A en perros Beagle del Grupo 1 después de una única dosificación PO de Cápsula A en la dosificación de 30 mg de Forma I de Compuesto A/kg de peso corporal en el Período 1.
- 15 La Figura 3 muestra perfiles PK del Compuesto A en perros Beagle del Grupo 1 después de una única dosificación PO de Cápsula A en la dosificación de 30 mg de Forma I de Compuesto A/kg de peso corporal en el Período 2.
- La Figura 4 muestra perfiles PK del Compuesto A en perros Beagle del Grupo 2 después de una única dosificación PO de Cápsula B en la dosificación de 30 mg de Forma I de Compuesto A/kg de peso corporal en el Período 1.
- La Figura 5 muestra perfiles PK del Compuesto A en perros Beagle del Grupo 2 después de una única dosificación PO de Cápsula B en la dosificación de 30 mg de Forma I de Compuesto A/kg de peso corporal en el Período 2.
- 20 La Figura 6 muestra perfiles de concentración media-tiempo del Compuesto A en plasma de perro Beagle después de una única dosificación PO de Cápsulas A y B que comprenden diferentes formulaciones (n=6, son los animales sin vómitos) se usan para calcular la concentración media).
- La Figura 7 es un difractograma de polvo de rayos X de la Forma I del Compuesto A y es igual a la Figura 1 como se describe en la patente '658.
- 25 La Figura 8 es un difractograma de polvo de rayos X de la Forma II del Compuesto A y es igual a la Figura 5 como se describe en la patente '658.
- Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a lo largo de toda la memoria:
- A menos que se indique claramente de cualquier otra manera, el uso de los términos "un", "una" y similares se refiere a uno o más.
- 30 El término "valor D90" se refiere a que 90 % (en volumen) de las partículas tienen un tamaño que es menor o igual que el valor. Por ejemplo, el valor D90 de 20,0 μm significa que el 90 % (en volumen) de las partículas tiene un tamaño menor o igual que 20,0 μm ; el valor D90 de 10,0 μm significa que el 90 % (en volumen) de las partículas tiene un tamaño menor o igual que 10,0 μm .
- 35 El término "farmacéuticamente aceptable" usado en la presente memoria se refiere a una sustancia que es, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuada para su uso en contacto con el cuerpo de seres humanos y otros animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas en exceso que corresponde a una relación riesgo/beneficio razonable.
- "Sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, bifosfato, sulfato, sulfinato, nitrato; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, mandelato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, aspartato, glutamato, atrolactato, gluconato, propionato, lactato, camforsulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, hidroxibutirato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato tal como acetato, sal de $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ donde n es 0-4. Cuando se adecuado, "sales farmacéuticamente aceptables" pueden ser también sales de adición de base e incluyen sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de aluminio, sal de litio y sal de amonio.
- 40
- 45 Además, si un compuesto descrito en la presente memoria se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener al basificar una disolución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición de ácido, particularmente, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, al disolver la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratar la disolución con un ácido, según procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Los expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que se pueden usar dentro de la esfera de la experimentación habitual para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.
- 50
- El término "cantidad eficaz" usado en la presente memoria se refiere a una cantidad de Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la Forma I, la Forma I sustancialmente pura, la Forma II o la Forma II

sustancialmente pura que, cuando se administra a un sujeto, desencadenará la respuesta biológica o médica del sujeto, por ejemplo, mejorar o eliminar uno o más síntomas de una enfermedad, aliviar o curar una enfermedad, enlentecer o retardar la progresión de una enfermedad, etc.

5 El término "sujeto" usado en la presente memoria se refiere a un animal. Típicamente, el animal es seres humanos u otros animales, especialmente seres humanos y otros mamíferos, por ejemplo, primates, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

10 El término "Forma I" se refiere a la Forma I *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-metanosulfonamida que tiene picos (2θ) elegidos entre los que tienen los siguientes valores: 7,0, 8,0 y 8,6, cada uno de los ángulos de difracción es $\pm 0,2$ grados (2θ). En algunas realizaciones, el difractograma de polvo de rayos X de la Forma I como se describe en la presente memoria tiene picos (2θ) elegidos entre los que tienen los siguientes valores: 7,0, 8,0, 8,6, 11,0, 11,8, cada uno de los ángulos de difracción es $\pm 0,2$ grados (2θ). En algunas realizaciones, la Forma I como se describe en la presente memoria tiene un difractograma de polvo de rayos X como se muestra en la Figura 7.

15 El término "Forma II" se refiere a la Forma II *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)-metanosulfonamida que tiene picos (2θ) elegidos entre los que tienen los siguientes valores: 6,8, 9,8, 10,5 y 10,7, cada uno de los ángulos de difracción es $\pm 0,2$ grados (2θ). En algunas realizaciones, el difractograma de polvo de rayos X de la Forma II como se describe en la presente memoria tiene picos (2θ) elegidos entre los que tienen los siguientes valores: 6,8, 9,8, 10,5, 10,7, 13,6, 15,0, cada uno de los ángulos de difracción es $\pm 0,2$ grados (2θ). En algunas realizaciones, la Forma II como se describe en la presente memoria puede tener un difractograma de polvo de rayos X como se muestra en la Figura 8.

El término "Forma I sustancialmente pura" se refiere al Compuesto A en donde al menos 75 % en peso del Compuesto A es la Forma I. Por ejemplo, "Forma I sustancialmente pura" se refiere al Compuesto A en donde al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % en peso del Compuesto A es la Forma I.

25 El término "Forma II sustancialmente pura" se refiere al Compuesto A en donde al menos 75 % en peso del Compuesto A es la Forma II. Por ejemplo, "Forma II sustancialmente pura" se refiere al Compuesto A en donde al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % en peso del Compuesto A es la Forma II.

La palabra "aproximadamente" junto con un valor lo extiende hasta un intervalo de ± 20 % de dicho valor. Por ejemplo, aproximadamente 5 % significa un intervalo de 4 % a 6 %.

30 En algunas realizaciones, al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto micronizado de Fórmula A (Compuesto A) y/o sales farmacéuticamente aceptables de este micronizadas, y la Forma I micronizada, la Forma I sustantivamente pura micronizada, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura micronizada del compuesto de Fórmula A que tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 μm puede ser útil para el tratamiento de tumores neuroendocrinos.

35 En algunas realizaciones, se describe la Forma I *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida micronizada que tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 μm para su uso en el tratamiento de dichos tumores neuroendocrinos.

En algunas realizaciones, se describe la Forma II *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida micronizada que tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 μm para su uso en el tratamiento de dichos tumores neuroendocrinos.

40 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende: al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto micronizado de Fórmula A y/o unas sales farmacéuticamente aceptables micronizadas de este, que tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 μm , para su uso en dicho tratamiento.

45 En algunas realizaciones, se describe una composición farmacéutica que comprende: al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y la Forma I *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida micronizada que tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 μm para su uso en dicho tratamiento.

50 En algunas realizaciones, se describe una composición farmacéutica que comprende: al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y la Forma II *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida micronizada que tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 μm para su uso en dicho tratamiento.

55 En todas las realizaciones descritas en la presente memoria anteriormente y de aquí en adelante, el Compuesto A, al menos una sal farmacéuticamente aceptable de este, la Forma I y la Forma II *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida, y la Forma I y la Forma II sustancialmente puras *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida se micronizan,

con un valor D90 menor o igual que 20,0 µm, tal como que varía de 1,0-20,0 µm, o que varía de 2,0-12,0 µm, además, tal como de 1,0 a 2,0 µm, de mayor que 2,0 a 3,0 µm, de mayor que 3,0 a 4,0 µm, de mayor que 4,0 a 6,0 µm, de mayor que 6,0 a 8,0 µm, de mayor que 8,0 a 10,0 µm o de mayor que 10,0 a 12,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 2,0 a 5,0 µm, por ejemplo, el valor D90 es 3,0, 3,5 o 4,0 µm. En algunas realizaciones, el valor D90 varía de 9,0 a 12,0 µm, por ejemplo, el valor D90 es 9,5 o 10,0 µm. En una realización preferida, el valor D90 es menor o igual que 11,0 µm o es menor o igual que 10,0 µm. En una realización más preferida, el valor D90 es menor o igual que 6,0 µm. En una realización particular, el valor D90 es menor o igual que 4,0 µm.

La cantidad del al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A eficaz para lograr el efecto biológico deseado puede depender de varios factores, por ejemplo, el uso previsto, el modo de administración y la situación clínica del paciente. La dosis diaria puede variar, por ejemplo, de 0,1 mg a 3 g/día (tal como de 0,5 mg a 2 g /día, además, tal como de 50 mg a 1 g /día). Las formulaciones de dosis única que se pueden administrar oralmente incluyen, por ejemplo, comprimidos o cápsulas. Además, por ejemplo, el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A puede estar presente en una cantidad de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 mg en una cápsula o comprimido.

Para la terapia de las afecciones mencionadas anteriormente, el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto micronizado de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este micronizadas y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura micronizada del compuesto de Fórmula A que tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 µm se puede usar como el compuesto en sí mismo, pero típicamente cada uno de ellos se usaría en la forma de una composición farmacéutica con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes representativos deberían ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no nocivos para la salud del paciente. El excipiente puede ser un sólido o un líquido o ambos y se puede formular con el compuesto de la Fórmula A, tal como la Forma I y/o la Forma II descritas en la presente memoria, como una dosis única, por ejemplo, como un comprimido o una cápsula, que se puede preparar a partir de 0,05 % a 95 % en peso del compuesto de Fórmula A descrito en la presente memoria. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden producir mediante métodos farmacéuticos conocidos, tales como los que implican mezclar el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y las Formas I e II del compuesto de Fórmula A con excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, los excipientes representativos incluirían: diluyentes (tales como celulosa, almidón, lactosa, manitol, dextrina, sorbitol, etc.), tensioactivos (tales como lauril sulfato sódico, poloxámero, etc.), solubilizantes (tales como polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etc.), desintegrantes (tales como glicolato de almidón sódico, PVPP, croscarmelosa, etc.) y fluidificante y lubricante (tal como SiO₂, estearato de magnesio, etc.). Los excipientes ilustrativos adicionales incluyen celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico, glicina, desintegrantes tales como almidón, carboximetilcelulosa reticulada con sodio, silicatos compuestos y polietilenglicol con alto peso molecular, aglutinantes de granulación (tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga) y lubricantes (tales como ácido esteárico, fumarato de estearilo sódico y talco). Los excipientes ilustrativos adicionales incluyen diluyentes (tales como manitol y celulosa microcristalina) y fluidificantes (tales como estearato de magnesio o dióxido de silicio). Los excipientes ilustrativos adicionales incluyen diluyentes (tales como manitol y celulosa microcristalina), fluidificantes (tales como estearato de magnesio o dióxido de silicio) y desintegrantes (tales como glicolato de almidón sódico). Los excipientes ilustrativos adicionales incluyen diluyentes (tales como manitol y celulosa microcristalina), fluidificantes (tales como estearato de magnesio o dióxido de silicio), desintegrantes (tales como glicolato de almidón sódico) y aglutinantes de granulación (tales como polivinilpirrolidona).

En algunas realizaciones, el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A se puede combinar con al menos un componente, tal como excipiente elegido de edulcorantes, agentes saborizantes delicados, materias colorantes, tintes y emulsionantes.

En algunas realizaciones, la Forma I o la Forma II descrita en la presente memoria puede no convertirse después de la formulación con el uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables. En otras realizaciones, la Forma I o la Forma II descrita en la presente memoria puede convertirse, entera o en parte, en una o más formas distintas, incluida una forma no sólida, después de la formulación con el uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables. Los diluyentes ilustrativos incluirían agua, etanol, propilenglicol, glicerina y mezclas de estos. En algunas realizaciones, la Forma I o la Forma II descritas en la presente memoria se pueden disolver cuando se formulan en una composición farmacéutica. Por consiguiente, en dichos casos "disueltos", la Forma I o la Forma II ya no existe en sus formas cristalinas respectivas en la composición farmacéutica y es equivalente a cualquier forma del Compuesto A como disuelto.

En algunas realizaciones, el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A se puede formular en una forma adecuada.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden ser aquellas adecuadas para administración oral o peroral (por ejemplo, sublingual), aunque el modo de administración adecuado puede depender en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar y de la naturaleza del al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A usado en cada caso para preparar la composición farmacéutica. También se proporcionan formulaciones recubiertas y formulaciones de liberación lenta recubiertas. Son posibles formulaciones resistentes a jugos gástricos y ácidos. Los recubrimientos adecuados resistentes a jugos gástricos comprenden ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato polivinílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral preparadas a partir del al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas y comprimidos, incluidos comprimidos sorbibles, cada uno de los cuales se puede preparar con una cantidad definida del al menos un ingrediente farmacéutico activo descrito en la presente memoria; así como en las formas elegidas de polvos, gránulos, disoluciones, suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso y emulsiones de aceite en agua y agua en aceite. Dichas composiciones, como ya se mencionó, se pueden preparar mediante cualquier método de formulación farmacéutica adecuado, tales como aquellos que incluyen una etapa en donde el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A y un excipiente (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales, incluidos diluyentes) se ponen en contacto. Las composiciones se pueden producir generalmente mediante mezcla uniforme y homogénea del al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A con un excipiente líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual se puede dar forma al producto. Por lo tanto, por ejemplo, se puede producir un comprimido al comprimir o moldear un polvo o gránulos del al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A, cuando sea adecuado, con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos producidos por compresión se pueden producir al comprimir el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A, cuando sea adecuado, mezclado con un aglutinante, fluidificante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s) en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden producir al moldear el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A en forma de polvo y después humedecerlo con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada. Las composiciones también se pueden preparar mediante granulación húmeda. Por lo tanto, por ejemplo, se puede preparar una composición mediante granulación húmeda al mezclar el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A con uno o más ingredientes adicionales opcionales, un disolvente adecuado y un aglutinante para preparar un granulado húmedo, secar el granulado húmedo y moler el granulado seco. El método puede comprender, además, agregar al menos un lubricante al granulado molido seco y comprimir el granulado molido seco para formar comprimidos. Los ingredientes adicionales opcionales pueden incluir, por ejemplo, al menos un diluyente y/o al menos un agente de desintegración. El disolvente adecuado puede ser agua. En algunas realizaciones, el diluyente se elige de carbonato de calcio, fosfato cálcico (dibásico y/o tribásico), sulfato cálcico, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, fructosa, caolín, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, maltosa, manitol, celulosa microcristalina, sorbitol, sacarosa y almidón. En algunas realizaciones, el diluyente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 35 % a aproximadamente 90 % en peso del comprimido. En algunas realizaciones, el aglutinante se puede elegir de acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, maltosa, metilcelulosa, óxido de polietileno y povidona. En algunas realizaciones ilustrativas, el aglutinante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % en peso del comprimido. En otras realizaciones ilustrativas, las preparaciones mencionadas anteriormente contienen aproximadamente 0,05-5 g del al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A por mililitro o por gramo de las preparaciones.

Las composiciones descritas en la presente memoria se pueden administrar tópicamente o sistémicamente.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administración peroral (sublingual) pueden comprender comprimidos sorbibles que se pueden preparar a partir del al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente

pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A, con un agente saborizante, normalmente elegido de sacarosa, goma arábiga, tragacanto y pastillas.

5 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden ser también aquellas adecuadas para administración parenteral, por pulverización con inhalación o a través de un depósito implantado. Los excipientes sólidos, por ejemplo, almidón, lactosa, celulosa microcristalina, silicato de aluminio, excipientes líquidos, por ejemplo, agua inyectable, alcohol polivinílico, agentes tensioactivos no ionizados y aceite de maíz y cualesquiera ingredientes adecuados para el uso previsto. Otros excipientes usados comúnmente en la formulación farmacéutica incluyen agentes colorantes, conservantes, agentes correctores del sabor y antioxidantes tales como vitamina E, vitamina A, BHT y BHA.

10 El compuesto de Fórmula A, tal como la Forma I o la Forma II descritas en la presente memoria, se puede administrar también intraperitonealmente. Y la disolución y suspensión de dichos compuestos se puede preparar al disolver o suspender el compuesto en agua que contiene tensioactivos adecuados. Las suspensiones dispersas se pueden preparar al usar glicerol, polietilenglicol (PEG) o su mezcla con aceites adecuados. Se pueden agregar agentes conservantes a dichas formulaciones para prevenir el crecimiento de microorganismos durante el uso.

15 Las formulaciones inyectables incluyen disolución o suspensión en agua esterilizada y polvo esterilizado. En todos los casos, dichas formulaciones deben estar esterilizadas y retirarse fácilmente de la jeringa, y ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento, y tan libres como sea posible de contaminación y los efectos de microorganismos. Los excipientes pueden ser disolventes o agentes dispersantes e incluyen agua, alcohol y algunos aceites adecuados.

20 El al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A también se puede administrar en combinación con uno o más ingredientes activos distintos. Cuando se administran como una combinación, los ingredientes activos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o secuencialmente en momentos diferentes, o los ingredientes activos se pueden administrar en una forma de dosificación única, es decir, una única composición, siempre que los ingredientes activos no sean, en dicha forma de dosificación única, incompatibles con otros ingredientes activos ni la formulación, o no estén de cualquier otra manera combinados de manera indeseable en una única composición.

25 En algunas realizaciones, el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A se puede administrar con uno o más agentes distintos conocidos para el tratamiento de al menos una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR1, tal como el cáncer, y/o al menos una enfermedad sensible a la inhibición de KDR, tales como trastornos relacionados con la angiogénesis.

30 La frase "coterapia" (o "politerapia") o "en combinación con", como se usa en la presente memoria, define el uso del al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A como se describe en la presente memoria y uno o más ingredientes activos distintos, tales como, por ejemplo, agentes antineoplásicos. Según se usa en la presente memoria, el término "agente antineoplásico" se refiere a cualquier agente o tratamiento que se administra a un sujeto con cáncer con el fin de tratar el cáncer, incluido: radioterapia; inmunoterapia; agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN; y agentes quimioterapéuticos que alteran la replicación celular.

35 Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos que dañan el ADN incluyen inhibidores de topoisomerasa I (p. ej., irinotecan, topotecan, camptotecina y análogos o metabolitos de estos, y doxorubicina); inhibidores de topoisomerasa II (p. ej., etopósido, tenipósido y daunorubicina); agentes alquilantes (p. ej., melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, dacarbazina, metotrexato, mitomicina C y ciclofosfamida); intercaladores de ADN (p. ej., cisplatino, oxaliplatino y carboplatino); intercaladores de ADN y generadores de radicales libres tales como bleomicina; y miméticos nucleosídicos (p. ej., 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina e hidroxiurea).

40 Los agentes quimioterapéuticos que alteran la replicación celular incluyen: paclitaxel, docetaxel y análogos relacionados; vincristina, vinblastina y análogos relacionados; talidomida y análogos relacionados (p. ej., CC-5013 y CC-4047); inhibidores de proteína tirosina cinasa (p. ej., mesilato de imatinib y gefitinib); inhibidores de proteasoma (p. ej., bortezomib); inhibidores de NF-kappa B, incluidos inhibidores de I kappa B cinasa; anticuerpos que se unen a proteínas sobreexpresadas en cánceres y reducen así la replicación celular (p. ej., trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab); y otros inhibidores de proteínas o enzimas conocidas por aumentar, sobreexpresarse o activarse en cánceres, cuya inhibición reduce la replicación celular.

45 En la coterapia, la administración de cada ingrediente activo se puede producir de manera secuencial en un régimen para proporcionar efectos beneficiosos de la combinación de fármacos; y/o la coadministración de los componentes mencionados anteriormente se puede producir de manera sustancialmente simultánea (p. ej., como en una forma de

dosificación única, tal como una cápsula, que tiene una relación fija de los ingredientes activos o en múltiple cápsulas separadas para cada ingrediente activo, etc.).

5 Por lo tanto, los métodos descritos en la presente memoria no están limados en la secuencia de administración; el al menos un ingrediente farmacéutico activo elegido del compuesto de Fórmula A y/o sales farmacéuticamente aceptables de este y la Forma I, la Forma I sustantivamente pura, la Forma II, la Forma II sustantivamente pura del compuesto de Fórmula A descrito en la presente memoria se puede administrar antes, al mismo tiempo con o después de la administración del uno o más ingredientes activos distintos.

Se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Formulaciones

10 A menos que se indique de cualquier otra manera, los valores D90 se obtuvieron a través del método de análisis de distribución de tamaño de partícula por láser al usar Malvern 3000 y HYDRO MV o equivalente con un índice de refracción de partícula de 1,59, un índice absorbible a 0,01 y una velocidad de agitador a 2500 rpm y sin ultrasonido. La preparación de la muestra para la medición en húmedo comprendió: colocar aproximadamente 30 mg de muestra en un frasco de vidrio de 20 ml; agregar 20 gotas de Triton X-100 (p/v)-agua al 0,25 % para humedecer la muestra y
15 después agregar 10 ml de agua purificada, sonicar durante 2 minutos. La muestra se analizó a los 2 minutos.

El Compuesto A usado en los siguientes ejemplos es la Forma I.

Las cápsulas y comprimidos descritos en los Ejemplos se analizaron para determinar la tasa de liberación de Compuesto A en 900 ml de medios acuosos (tampón de acetato USP pH 4,5) a 75 rpm de rotación según el primer método (cesta) descrito en la Farmacopea china (edición 2010).

20 Proceso de formulación 1-Granulación en húmedo

A. Cápsula de 50 mg, cápsula de 200 mg

La formulación de cápsula de 200 mg (Cápsula de 200 mg núm. 1), en la que los componentes son como se muestran en la Tabla 1, se preparó a partir de 500 gramos del Compuesto A micronizado (PSD, D90= 9,6 µm), 277,5 gramos de manitol, 150 gramos de celulosa microcristalina, 50 gramos de glicolato de almidón sódico, 12,5 gramos de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y 10 gramos de estearato de magnesio. El Compuesto A micronizado (500 g, D90=9,6 µm), manitol (277,5 g), celulosa microcristalina (150 g) y glicolato de almidón sódico (50 g) se mezclaron entre sí. Se preparó PVP-K30 (12,5 g) en una disolución acuosa al 5 % (P/V) y se agregó como aglutinante para preparar gránulos mediante un proceso de granulación en húmedo. Se agregó estearato de magnesio (10 g) y se combinó durante 3 minutos. La combinación final que contenía 200 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 0 para preparar productos de cápsula de 200 mg de Compuesto A (Cápsula de 200 mg núm. 1). La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 200 mg fue de 86,7 % en 30 min. Las pruebas de estabilidad indicaron que esta muestra de cápsula fue estable a 25 °C/60 % de HR durante 12 meses y a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses, sin ningún ensayo de contenido cambiado ni degradación detectada. La prueba de estabilidad es continua.

35 Las cápsulas de otras dosificaciones se prepararon de manera similar. Por ejemplo, la cápsula de 50 mg del Compuesto A micronizado (D90=9,6 µm) (Cápsula de 50 mg núm. 1) se preparó al cargar una combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A preparado de manera similar a lo indicado anteriormente en cada cápsula de tamaño núm. 3, en donde los componentes son como se muestran en la Tabla 1. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 90,8 % en 30 min. Las pruebas de estabilidad indicaron que esta muestra de cápsula fue estable a 25 °C/60 % de HR durante 12 meses y a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses, sin ningún ensayo de
40 contenido cambiado ni degradación detectada.

Tabla 1. Los ejemplos de formulación mediante el proceso de granulación en húmedo

Componentes	Cápsula de 200 mg núm. 1	Cápsula de 50 mg núm. 1
Compuesto A	200 mg	50 mg
Manitol	111 mg	27,75 mg
Celulosa microcristalina	60 mg	15 mg
Glicolato de almidón sódico	20 mg	5 mg
Povidona (PVP)	5 mg	1,25 mg
Estearato de magnesio	4 mg	1 mg

Otra formulación de cápsula de 50 mg (Cápsula de 50 mg núm. 2), en la que los componentes son como se muestran en la Tabla 2, se preparó a partir de 15 gramos del Compuesto A micronizado (PSD, D90= 3,8 µm), 19,9875 gramos de manitol, 6,75 gramos de celulosa microcristalina, 2,25 gramos de glicolato de almidón sódico, 0,5625 gramos de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y 0,45 gramos de estearato de magnesio. El Compuesto A micronizado (Forma I, 15 g, D90=3,8 µm), manitol (19,9875 g), celulosa microcristalina (6,75 g) y glicolato de almidón sódico (2,25 g) se mezclaron entre sí. Se preparó PVP-K30 (0,5625 g) en una disolución acuosa al 3 % (P/V) y se agregó como aglutinante para preparar gránulos mediante un proceso de granulación en húmedo. Después los gránulos húmedos resultantes se secaron, se agregó estearato de magnesio (0,45 g) a los gránulos secos y después se combinaron durante 3 minutos. La combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 3 para preparar productos de cápsula de 50 mg de Compuesto A (Cápsula de 50 mg núm. 2). La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 89,2 % en 30 min.

Otra formulación de cápsula de 50 mg (Cápsula de 50 mg núm. 3), en la que los componentes son como se muestran en la Tabla 2, se preparó a partir de 5 gramos del Compuesto A micronizado (PSD, D90= 3,8 µm), 15,37 gramos de manitol, 5,6 gramos de celulosa microcristalina, 1,4 gramos de glicolato de almidón sódico, 0,35 gramos de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y 0,28 gramos de estearato de magnesio. El Compuesto A micronizado (5 g, D90=3,8 µm), manitol (15,37 g), celulosa microcristalina (5,6 g) y glicolato de almidón sódico (1,4 g) se mezclaron entre sí. Se preparó PVP-K30 (0,35 g) en una disolución acuosa al 3 % (P/V) y se agregó como aglutinante para preparar gránulos mediante un proceso de granulación en húmedo. Después los gránulos húmedos se secaron, se agregó estearato de magnesio (0,28 g) a los gránulos secos y después se combinaron durante 3 minutos. La combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 1 para preparar productos de cápsula de 50 mg de Compuesto A (Cápsula de 50 mg núm. 3). La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 86,5 % en 30 min.

Otra formulación de cápsula de 50 mg (Cápsula de 50 mg núm. 4), en la que los componentes son como se muestran en la Tabla 2, se preparó a partir de 120 gramos del Compuesto A micronizado (PSD, D90= 5,7 µm), 73,92 gramos de manitol, 135,48 gramos de celulosa microcristalina, 18 gramos de glicolato de almidón sódico, 9 gramos de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y 3,6 gramos de estearato de magnesio. El Compuesto A micronizado (120 g), manitol (73,92 g), celulosa microcristalina (135,48 g) y glicolato de almidón sódico (18 g) se mezclaron entre sí. Se preparó PVP-K30 (9 g) en una disolución acuosa al 10 % (P/V) y se agregó como aglutinante para preparar gránulos mediante un proceso de granulación en húmedo. Después de que se secaron los gránulos húmedos, se agregó estearato de magnesio a los gránulos secos y después se combinaron durante 3 minutos. La combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 3 para preparar productos de cápsula de 50 mg de Compuesto A (Cápsula de 50 mg núm. 4). La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 89,2 % en 30 min.

Tabla 2. Los ejemplos de formulación mediante el proceso de granulación en húmedo

Componentes	Cápsula de 50 mg núm. 2	Cápsula de 50 mg núm. 3	Cápsula de 50 mg núm. 4
Compuesto A	50 mg	50 mg	50 mg
Manitol	66,625 mg	153,7 mg	30,8 mg
Celulosa microcristalina	22,5 mg	56 mg	56,45 mg
Glicolato de almidón sódico	7,5 mg	14 mg	7,5 mg
Povidona (PVP)	1,875 mg	3,5 mg	3,75 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg	2,8 mg	1,5 mg

35

B. Comprimido de 300 mg, comprimido de 250 mg, comprimido de 200 mg

La formulación de comprimido de 300 mg, en la que los componentes son como se muestran en la Tabla 3, se preparó a partir de 4200 gramos del Compuesto A micronizado (PSD, D90= 4,8 µm), 3360 gramos de manitol, 1512 gramos de celulosa microcristalina, 504 gramos de glicolato de almidón sódico, 403,2 gramos de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y 100,8 gramos de estearato de magnesio. El Compuesto A micronizado, el manitol, la celulosa microcristalina y el glicolato de almidón sódico se mezclaron entre sí. Se preparó PVP-K30 en una disolución acuosa al 12 % (P/V) y se agregó como aglutinante para preparar gránulos mediante un proceso de granulación en húmedo. Después de que se secaron los gránulos húmedos, se agregó estearato de magnesio a los gránulos secos y después se combinaron durante 3 minutos. La combinación final se comprimó en un comprimido oblongo con fuerza de compresión de 184 kg para el comprimido de 300 mg, de 164 kg para el comprimido de 250 mg y de 116 kg para el comprimido de 200 mg,

45

que contiene 300 mg de Compuesto A/comprimido. Los comprimidos se recubrieron con película mediante pulverización de Opadry® II. La liberación acumulada de Compuesto A del comprimido de 300 mg fue de 90,3 % en 30 min.

- 5 Se prepararon comprimidos con otras dosificaciones (el comprimido de 250 mg y el comprimido de 200 mg, en los que los componentes son como se muestran en la Tabla 3) de manera similar.

Tabla 3. Los ejemplos de formulación de comprimidos mediante el proceso de granulación en húmedo

Componentes	Comprimido de 200 mg	Comprimido de 250 mg	Comprimido de 300 mg
Compuesto A	200 mg	250 mg	300 mg
Celulosa microcristalina	72 mg	90 mg	108 mg
Manitol	160 mg	200 mg	240 mg
Glicolato de almidón sódico	24 mg	30 mg	36 mg
Povidona (K30)	19,2 mg	24 mg	28,8 mg
Estearato de magnesio	4,8 mg	6 mg	7,2 mg
Opadry® II	9,6 mg	12 mg	14,4 mg
Total (mg)	489,6 mg	612 mg	734,4 mg

Proceso de formulación 2-Mezcla directa

A. Cápsula de 50 mg

- 10 La Forma I micronizada del Compuesto A (150 g, D90=10,0 µm) y la celulosa microcristalina (238,05 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (1,95 g) y se combinó. La combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 3 para preparar productos de cápsula de 50 mg de Compuesto A (Cápsula de 50 mg núm. 5) con los componentes que se muestran en la Tabla 4. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 96,5 % en 30 min.
- 15 Alternativamente, la Forma I micronizada del Compuesto A (25 g, D90= 3,5 µm) y la celulosa microcristalina (39,675 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (0,325 g) y se combinó. La combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 3 para preparar productos de cápsula de 50 mg de Compuesto A (Cápsula de 50 mg núm. 6) con los componentes que se muestran en la Tabla 4. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 95,3 % en 30 min. Las pruebas de estabilidad indicaron que estas muestras de cápsula fueron estables a 25 °C/60 % de HR durante 12 meses y a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses, sin ningún ensayo de contenido cambiado ni degradación detectada.
- 20
- Además, alternativamente, la Forma I micronizada del Compuesto A (25 g, D90= 5,2 µm) y la celulosa microcristalina (39,675 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (0,325 g) y se combinó. La combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 3 para preparar productos de cápsula de 50 mg de Compuesto A (Cápsula de 50 mg núm. 7) con los componentes que se muestran en la Tabla 4. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 83,8 % en 30 min.
- 25
- Además, alternativamente, la Forma I micronizada del Compuesto A (10 g, D90= 8,1 µm) y la celulosa microcristalina (15,87 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (0,13 g) y se combinó. La combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 3 para preparar productos de cápsula de 50 mg de Compuesto A (Cápsula de 50 mg núm. 8) con los componentes que se muestran en la Tabla 4. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 98,1 % en 30 min.
- 30
- Además, alternativamente, la Forma I micronizada del Compuesto A (5,0 g, D90= 2,1 µm) y la celulosa microcristalina (7,935 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (0,065 g) y se combinó. La combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 3 para preparar productos de cápsula de 50 mg de Compuesto A (Cápsula de 50 mg núm. 9) con los componentes que se muestran en la Tabla 4. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 92,8 % en 30 min.
- 35

Además, alternativamente, la Forma I micronizada del Compuesto A (10 g, D90= 3,4 µm), la celulosa microcristalina (5,1 g), el manitol (16,69 g), el glicolato de almidón sódico (1,7 g) y el dióxido de silicio (0,17 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (0,34 g) y se combinó durante 3 minutos. Las cápsulas de 50 mg de Compuesto A micronizado (Cápsula de 50 mg núm. 10) con los componentes que se muestran en la Tabla 4 se obtuvieron al cargar la combinación final que contenía 50 mg de Compuesto A en cada cápsula de tamaño núm. 3. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 50 mg fue de 90,7 % en 30 min.

Tabla 4. Los ejemplos de formulación mediante el proceso de mezcla directa y carga

	Cápsula de 50 mg núm. 5	Cápsula de 50 mg núm. 6	Cápsula de 50 mg núm. 7	Cápsula de 50 mg núm. 8	Cápsula de 50 mg núm. 9	Cápsula de 50 mg núm. 10
Compuesto A, Forma I	50 mg					
Celulosa microcristalina	79,35 mg	25,5 mg				
Manitol	-	-	-	-	-	83,45 mg
Glicolato de almidón sódico	-	-	-	-	-	8,5 mg
Dióxido de silicio	-	-	-	-	-	0,85 mg
Estearato de magnesio	0,65 mg	1,7 mg				

B. Cápsula de 200 mg

La Forma I micronizada del Compuesto A (200 g, D90=10,0 µm), la celulosa microcristalina (178 g), el glicolato de almidón sódico (9 g) y el dióxido de silicio (9 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (4 g) y se combinó durante 3 minutos. La cápsula de 200 mg de Compuesto A micronizado (Cápsula de 200 mg núm. 2) se obtuvo al cargar la combinación final que contenía 200 mg de Compuesto A en cada cápsula de tamaño núm. 0. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 200 mg fue de 75,1 % en 30 min. Las pruebas de estabilidad indicaron que esta muestra de cápsula fue estable a 25 °C/60 % de HR durante 12 meses y a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses, sin ningún ensayo de contenido cambiado ni degradación detectada.

Alternativamente, la Forma I micronizada del Compuesto A (1050 g, D90= 10,0 µm), la celulosa microcristalina (726,6 g), el glicolato de almidón sódico (75,6 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (37,8 g) y se combinó durante 3 minutos. La cápsula de 200 mg de Compuesto A micronizado (Cápsula de 200 mg núm. 3) se obtuvo al cargar la combinación final que contenía 200 mg de Compuesto A en cada cápsula de tamaño núm. 0. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 200 mg fue de 84,6 % en 30 min. Las pruebas de estabilidad indicaron que esta muestra de cápsula fue estable a 25 °C/60 % de HR durante 3 meses y a 40 °C/75 % de HR durante 3 meses, sin ningún ensayo de contenido cambiado ni degradación detectada.

Tabla 5. Los ejemplos de formulación mediante el proceso de mezcla directa y carga

	Cápsula de 200 mg núm. 2	Cápsula de 200 mg núm. 3
Compuesto A, Forma I	200 mg	200 mg
Celulosa microcristalina	178 mg	138,4 mg
Manitol	-	-
Glicolato de almidón sódico	9 mg	14,4 mg
Dióxido de silicio	9 mg	-
Estearato de magnesio	4 mg	7,2 mg

C. Cápsula de 25 mg

La Forma I micronizada del Compuesto A (27,8 g, D90= 3,3 µm) y la celulosa microcristalina (205,1 g) se tamizaron y mezclaron homogéneamente. Después, se agregó el estearato de magnesio (0,67 g) y se combinó durante 5 minutos. La combinación final que contenía 25 mg de Compuesto A se cargó en cada cápsula de tamaño núm. 1 para preparar productos de cápsula de 25 mg de Compuesto A. La liberación acumulada de Compuesto A de la cápsula de 25 mg fue de 100 % en 30 min.

Tabla 6. El ejemplo de formulación mediante el proceso de mezcla directa y carga

	Cápsula de 25 mg
Compuesto A, Forma I	25 mg
Celulosa microcristalina	184,4 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg

Ejemplo 2: Efecto antitumoral del Compuesto A en un modelo de xenoinjerto de H716

Se informó que la línea celular NCI-H716 de adenocarcinoma colorrectal humano tenía la característica de células endocrinas, tales como actividad de Dopa descarboxilasa y gránulos nucleares densos citoplasmáticos. Para confirmar las características neuroendocrinas de esta línea celular, se establecieron tumores subcutáneos de NCI-H716 en ratones lampiños y el diagnóstico patológico se llevó a cabo con tinción con hematoxilina y eosina (HE) y tinción de inmunohistoquímica (IHC) en tejido tumoral del modelo de xenoinjerto subcutáneo. Las células NCI-H716 exhibieron un patrón de crecimiento difuso morfológicamente. Las células neoplásicas eran uniformes y tenían núcleos grandes frecuentemente con nucleolos prominentes. La tinción de IHC exhibió que el tejido tumoral era positivo para CgA (cromogranina A), Syn (sinaptofisina) y CD56 (molécula de adhesión celular neural 1), que fue un estándar importante para el diagnóstico del tumor neuroendocrino. El índice Ki-67 fue de aproximadamente 80 %. En función de los hallazgos morfológicos y de inmunohistoquímica, se podría considerar al xenoinjerto de NCI-H716 como un carcinoma neuroendocrino.

Materiales y métodos

Línea celular tumoral humana: La línea celular NCI-H716 se adquirió a ATCC (CCL-251™) y se incubó en el medio de RPMI1640 (Rosewell Park Memorial Institute 1640) más suero fetal bovino (FBS, por sus siglas en inglés) al 10 % a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %.

Animales: Se adquirieron ratones macho atímicos BALB/c (6-8 semanas) a Shanghai SLAC Laboratory Animal Co. Ltd. Los ratones se alojaron en condiciones libres de patógenos específicas. Se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad con la temperatura a 20~25 °C y humedad de 40 %~70 % y se les dio acceso libre a una dieta esterilizada por radiación con Co⁶⁰ y agua esterilizada en autoclave. Había cuatro ratones en cada jaula.

Artículo de prueba y formulación: El Compuesto A se disolvió en CMC-Na al 0,5 %, se sometió a agitación vorticial durante 1-3 min, se sonicó durante 15 min y se almacenó a 4 °C. El Compuesto A se formuló a 2,0, 4,0 y 8,0 mg/mL y se preparó una vez a la semana.

Inoculación de células tumorales y estudio de eficacia antitumoral: Cuando las células NCI-H716 alcanzaron aproximadamente 80-90 % de confluencia, se deprendieron mediante Tripsina-EDTA y se recogieron después de la centrifugación, después se suspendieron en medio libre de suero. Cada ratón recibió una inyección subcutánea en el flanco lateral derecho con 0,2 mL de suspensión de células que contenía 5×10⁶ de células tumorales con Martrigel (1:1).

Cuando los tumores de NCI-H716 crecieron hasta aproximadamente un promedio de 300 mm³, los ratones que llevaban tumor se aleatorizaron a los grupos tratados con vehículo y Compuesto A. El Compuesto A en CMC-Na al 0,5 % como se preparó anteriormente se administró oralmente a ratones a 20, 40 y 80 mg/kg dos veces al día durante tres semanas y el grupo de vehículo recibió CMC-Na al 0,5 % oralmente dos veces al día. El volumen de dosificación fue 10 mL/kg de peso corporal. El volumen tumoral (TV, por sus siglas en inglés) se midió dos veces por semana mediante calibre para determinar la longitud y el ancho, y se calculó con el uso de la fórmula: $TV = ancho^2 \times longitud / 2$.

Al finalizar el estudio, los tumores se recogieron y se calcularon la inhibición del crecimiento tumoral (TGI, por sus siglas en inglés) y la inhibición del peso tumoral (IR_{TW}) mediante las siguientes ecuaciones, donde V_0 fueron los datos el día 0 (D_0) (día inicial) y V_t fueron los datos el día de la medición día t (D_t):

$$TGI = [1 - (V_t - V_0)_{tratado\ con\ fármaco} / (V_t - V_0)_{vehículo}] \times 100\%$$

$$IR_{TW}(\%) = [(TW_{vehículo} - TW_{tratamiento}) / TW_{vehículo}] \times 100\%$$

Análisis estadístico: Se usó la prueba de la t de Student para la comparación con el testigo con vehículo. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con $P < 0,05$.

Resultados

- 5 Como indica la Figura 1, el Compuesto A demostró un efecto antitumoral dependiente de la dosis en el modelo NCI-H716. Al finalizar el estudio, el crecimiento tumoral de H716 se reprimió un 57,1 %, 73,9 % y 80,0 % con el Compuesto A a 20, 40 y 80 mg/kg bid, respectivamente. Y el Compuesto A también disminuyó el peso tumoral en más del 60 % con las dosis medias y altas. Se observó diferencia estadísticamente significativa cuando el grupo tratado con Compuesto A se comparó con el grupo tratado con vehículo (Tabla 7). No se observaron signos clínicos de toxicidad
10 en los ratones tratados con el Compuesto A.

Tabla 7. Resumen de eficacia antitumoral del Compuesto A en un modelo de tumor NCI-H716

Grupo	TGI (%)	IR _{TW} (%)
Compuesto A-20, bid	57,1*	49,9*
Compuesto A-40, bid	73,9**	62,6**
Compuesto A-80, bid	80,0**	69,8**
*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$ frente al grupo tratado con vehículo		

- 15 Se podría considerar al xenoinjerto de NCI-H716 como un carcinoma neuroendocrino. El Compuesto A inhibió el crecimiento de NCI-H716 de manera dependiente de la dosis, lo que indica que el Compuesto A tendría potencial terapéutico para el tratamiento de carcinomas neuroendocrinos o tumores neuroendocrinos en la clínica.

Ejemplo 3: Ensayo de viabilidad celular en NCI-H716

Línea celular

NCI-H716: línea celular de adenocarcinoma colorrectal de ciego humano, adquirida a ATCC (American Type Culture Collection).

- 20 Medio de cultivo: RPMI 1640 que contenía FBS al 10 %.

Materiales y disolución

Compuesto: El Compuesto A (lote núm. 100223, pureza del compuesto de 96,7 %) se sintetizó en Hutchison Medipharma Limited;

- 25 Kit CCK-8 (kit de recuento celular-8): Marca: Dojindo, núm. de catálogo CK04-01; Lector de microplaca: Modelo: Labsystems Multiskan K3, Marca: Thermo.

Tratamiento de células

Las células NCI-H716 se diluyeron con medio RPMI-1640 que contenía FBS al 10 %. Se agregaron 90 μ L de las células diluidas en cada pocillo de una placa de 96 pocillos para que cada pocillo contuviera 1×10^4 de células. Las células se incubaron, posteriormente, a 37 °C, con CO₂ al 5 % durante toda la noche.

- 30 El compuesto de prueba se disolvió en DMSO, se diluyó hasta 30, 10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,01 μ M con medio RPMI-1640 libre de suero que contenía DMSO al 5 %. Después, se agregaron 10 μ L del compuesto diluido en los cultivos celulares con 90 μ L indicados anteriormente (la concentración final de DMSO en la mezcla de reacción debería ser 0,5 %) y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 % durante 72 h.

Ensayo con CCK-8

- 35 Se agregaron 10 μ L de disolución CCK-8 a las células y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 % durante 1 h más. Se midió la densidad óptica de cada pocillo a 450 nm y 630 nm, respectivamente, mediante Labsystems Multiskan K3.

Análisis de datos

$$\text{Inhibición(\%)} = 100 - \frac{[\text{OD de compuesto}]_{450-630} - [\text{OD de fondo}]_{450-630}}{[\text{OD de célula}]_{450-630} - [\text{OD de fondo}]_{450-630}} \times 100$$

5 [OD de compuesto]₄₅₀₋₆₃₀: la densidad óptica del pocillo que contenía células con tratamiento con compuesto;

[OD de célula]₄₅₀₋₆₃₀: la densidad óptica de pocillos que contenían células sin tratamiento con compuesto;

[OD de fondo]₄₅₀₋₆₃₀: la densidad óptica de pocillos que contenían solo medio de cultivo.

Cl₅₀: La Cl₅₀ se calcula en función de la curva de inhibición ajustada mediante el programa informático XL-Fit 2.0.

10 Resultado: La Cl₅₀ del Compuesto A en la inhibición de la viabilidad de células NCI-H716 se determinó como 0,159 μM.

Ejemplo 4: Farmacocinética del Compuesto A en perros Beagle después de una administración oral única de dos formulaciones de cápsula diferentes que comprendían Compuesto A

15 Este estudio de PK en perros incluyó dos períodos, con un diseño de estudio con grupos cruzados y un período de reposo farmacológico de 1 semana. Se dividieron doce perros Beagle en dos grupos, 3 machos y 3 hembras en cada grupo. La dosificación fue de 30 mg/kg, una cápsula por perro. En el período 1, al Grupo 1 se administró la Cápsula A (formulación de Compuesto A micronizado, Cápsula de 50 mg núm. 8 preparada en el Ejemplo 1) y al Grupo 2 se administró la Cápsula B (formulación de Compuesto A no micronizado). La Cápsula B se preparó de la manera descrita para la cápsula de 50 mg núm. 8 indicada anteriormente. Cada Cápsula A y Cápsula B contenía 50 mg de Compuesto A. La diferencia entre la Cápsula A y la Cápsula B es que el Compuesto A en la Cápsula A es la Forma I micronizada del Compuesto A con D90=8,1 μm, mientras que el Compuesto A en la Cápsula B es la Forma I no micronizada del Compuesto A con D90=39,2 μm. La liberación acumulada de Compuesto A fue de 98,1 % de la cápsula de 50 mg núm. 8 y de 75,1 % de la cápsula B en 30 min.

Después del reposo de una semana, al Grupo 1 se administró la Cápsula B y al Grupo 2 se administró la Cápsula A.

25 Se recogieron muestras de sangre en diferentes puntos de tiempo después de la dosificación en cada período. La información detallada del agrupamiento y los puntos de tiempo para la recolección de sangre se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8 Agrupamiento y puntos de tiempo para la recolección de muestras de sangre

Período	Fecha de dosificación	de Núm. grupo	de Artículo prueba	de Recolección de muestra	
				Muestra	Puntos de tiempo
1	24 de julio de 2012	1	Cápsula A	Plasma	0, 15, 30 min y 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 h
		2	Cápsula B	Plasma	
2	31 de julio de 2012	1	Cápsula B	Plasma	
		2	Cápsula A	Plasma	

30 El método de precipitación de proteína con acetonitrilo que contenía fenacetina (estándar interno, IS, por sus siglas en inglés) se usó para el pretratamiento del plasma de los perros. Las concentraciones de Compuesto A en plasma se determinaron mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS, por sus siglas en inglés) con una condición de elución en gradiente con Fase Móvil A (agua desionizada que contenía ácido fórmico al 0,1 %) y Fase Móvil B (acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 %). Las condiciones cromatográficas usadas se muestran en la Tabla 9.

35

Tabla 9 Condiciones cromatográficas

Temperatura de la columna		25 °C	
Volumen de inyección		10 µL	
Tiempo de adquisición		3,5 min	
Temperatura de automuestreador		Aprox. 8 °C	
Tamaño de bucle de automuestreador		20 µL	
Tiempo	Flujo (µL/min)	Fase móvil A	Fase móvil B
0 min	500	95%	5%
2,00 min	500	10%	90%
2,10 min	500	95%	5%
3,50 min	500	95%	5%

Análisis de muestra

5 Se usó una columna Symmetry C18 (2,1×50 mm, 3,5µm) para el análisis de la muestra. Se aplicaron monitorización de reacción múltiple (MRM) y el modo positivo con ionización por electropulverización (ESI, por sus siglas en inglés) y los iones de detección correspondientes (Q1/Q3) del Compuesto A fueron 481,2/329,3. Los parámetros de PK se calcularon al usar el análisis no compartimental del programa informático Kinetica. La bioequivalencia para las dos cápsulas se evaluó a través de pruebas estadísticas sobre la exposición del Compuesto A en plasma con el método de intervalo de confianza y sobre la T_{máx} del Compuesto A en plasma con la prueba de la suma de rangos de Friedman.

A. Preparación de disolución concentrada y disoluciones de trabajo

15 Se pesó Compuesto A en polvo (23,68 mg) y se disolvió en 942 µL de DMSO. Se llevaron a cabo agitación vorticial y ultrasonificación hasta que el polvo se disolvió completamente. La disolución concentrada primaria de Compuesto A se obtuvo a 25 mg/mL. La disolución concentrada de Compuesto A (40 µL) se agregó a 960 µL de acetonitrilo. Después de la agitación vorticial, se obtuvo la disolución concentrada secundaria de Compuesto A a 1,0 mg/mL.

La preparación de las disoluciones de trabajo para el estándar de calibración (C) y el control de calidad (QC, por sus siglas en inglés) se muestran en la Tabla 10 y Tabla 11, respectivamente.

Tabla 10 Preparación de disoluciones de trabajo para la curva de calibración (C)

Disolución fuente (ng/mL)	Volumen tomado (µL)	Volumen agregado de acetoneitrilo (µL)	Concentración de la disolución de trabajo (ng/mL)	Código
1.000.000	100	900	100.000	
100.000	200	800	20.000	C1
20.000	500	500	10.000	C2
10.000	400	600	4000	C3
4000	250	750	1000	C4
1000	400	600	400	C5

Disolución (ng/mL)	fuerza	Volumen tomado (µL)	Volumen agregado de acetoni-trilo (µL)	Concentración de la disolución de trabajo (ng/mL)	Código
400		500	500	200	C6
200		500	500	100	C7
100		500	500	50	C8

Tabla 11 Preparación de disoluciones de trabajo para el control de calidad (QC)

Disolución (ng/mL)	fuerza	Volumen tomado (µL)	Volumen agregado de acetoni-trilo (µL)	Concentración de la disolución de trabajo (ng/mL)	Código
1.000.000		100	900	100.000	
100.000		160	840	16.000	QC5
16.000		150	650	3000	QC4
3000		100	650	400	QC3
400		400	400	200	QC2
200		400	400	100	QC1

B. Preparación de las muestras de curva de calibración y control de calidad

- 5 La disolución de trabajo (10 µL) del estándar de calibración (C) o el control de calidad (QC) se agregó a 190 µL de plasma de perros sin tratamiento previo. Después de la agitación vorticial durante 1 min, el plasma con el agregado (50 µL) se transfirió a un tubo de 1,5 mL blanco. Se agregaron 150 µL de acetoni-trilo que contenía 500 ng/mL de fenacetina (estándar interno, IS) para la precipitación de la proteína. El tubo se sometió a agitación vorticial durante 2 min y después se centrifugó en 14000 rpm a 4 °C durante 10 min. El sobrenadante (150 µL) se transfirió a un tubo de 1,5 mL blanco, y después se agregaron 150 µL de agua desionizada. Después de la agitación vorticial durante 1 min, se usó una alícuota de la disolución final (10 µL) para el análisis.

La muestra blanca fue igual a las muestras de curva de calibración, excepto por el acetoni-trilo en lugar de las disoluciones de trabajo con compuesto.

- 15 Se preparó una muestra doble blanco de la misma manera que la muestra blanco, excepto que la disolución de acetoni-trilo agregada no contenía fenacetina.

C. Preparación de muestras de plasma

- 20 La muestra de plasma (50 µL cada una) obtenida del experimento con animales se transfirió a un tubo de 1,5 mL blanco y se agregaron 150 µL de acetoni-trilo que contenía 500 ng/mL de fenacetina para la precipitación de la proteína. Después de la agitación vorticial durante 2 min, la mezcla se centrifugó (14000 rpm a 4 °C durante 10 min). El sobrenadante (150 µL) se transfirió a un tubo de 1,5 mL blanco, y después se agregaron 150 µL de agua desionizada. Después de la agitación vorticial durante 1 min, se inyectó una alícuota de la disolución final (10 µL) en el sistema LC-MS/MS para el análisis.

Análisis de datos

- 25 Las áreas pico del Compuesto A e IS se integraron mediante el programa informático Analyst 1.4.1. Las curvas del estándar se obtuvieron a partir de las muestras del estándar al graficar las relaciones de área pico entre el Compuesto A y el IS con respecto a las concentraciones teóricas del Compuesto A. La curva de regresión del Compuesto A fue lineal con el coeficiente de ponderación $1/x^2$. Las concentraciones teóricas del Compuesto A en los estándares de calibración fueron 2,50, 5,0, 10, 20, 50, 200, 500 y 1000 ng/mL, respectivamente. Las concentraciones del Compuesto A en las muestras de plasma de perro se determinaron al usar las curvas del estándar. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon en función de los datos de concentración plasmática-tiempo, con el uso del programa informático Thermo Kinetica® (versión 4.4.1, Thermo Electron Corporation). Se llevó a cabo un análisis no

compartimental. La bioequivalencia para las dos cápsulas se evaluó a través de pruebas estadísticas sobre la exposición del Compuesto A en plasma de perro con el método de intervalo de confianza y sobre la T_{máx} del Compuesto A en plasma de perro con la prueba de la suma de rangos de Friedman.

Resultados

5 El perfil PK del Compuesto A en cada perro se muestra en la Figura 2-Figura 5. Las concentraciones plasmáticas promedio del Compuesto A graficadas con respecto a los puntos de tiempo se muestran en la Figura 6.

Las dosificaciones reales para los perros núm. 3, núm. 4, núm. 6, núm. 7, núm. 8 y núm. 10 serían más bajas que las diseñadas según el momento de presentación de vómitos y la aparición de vómitos, de manera que los resultados de PK de estos perros no se usaron para el cálculo del valor medio. Los valores medios de los principales parámetros PK del Compuesto A en perros se muestran en la Tabla 12.

10

Tabla 12 Principales valores medios de parámetros PK del Compuesto A en perros (n=6)

Parámetro	Unidad	Cápsula A		Cápsula B	
		Promedia	DT	Promedia	DT
Dosificación	mg/kg	30	-	30	-
T _{1/2}	h	5,65	1,37	5,54	1,20
tiempo de residencia medio (MRT)	h	11,1	1,46	10,6	1,61
AUC ₀₋₂₄	h·ng/mL	6753	2901	4644	3619
AUC _{0-∞}	h·ng/mL	7388	3249	4976	3802
C _{máx}	ng/mL	623	254	425	367
T _{máx}	h	6,00	1,10	4,50	2,88

Nota: los parámetros PK de los perros núm. 3, núm. 4, núm. 6, núm. 7, núm. 8 y núm. 10 no se usaron para el cálculo medio debido a los vómitos después de la dosificación.

15

En función de los perfiles PK del Compuesto A y las observaciones en laboratorio, la Cápsula A tuvo una variabilidad intersujeto menor y menos casos de vómitos que la Cápsula B. En comparación con la Cápsula B, la Cápsula A tuvo un valor de AUC más alto después de una única administración oral en perros. No hubo diferencia estadística significativa en el valor medio de T_{máx} en perros Beagle para la Cápsula A y la Cápsula B.

REIVINDICACIONES

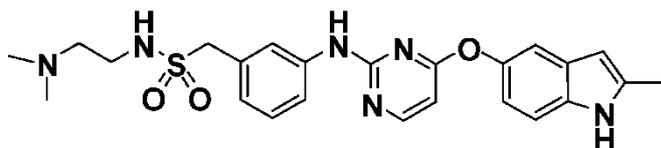
1. Una composición farmacéutica, que comprende

el Compuesto A micronizado y/o

al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada y

5 al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

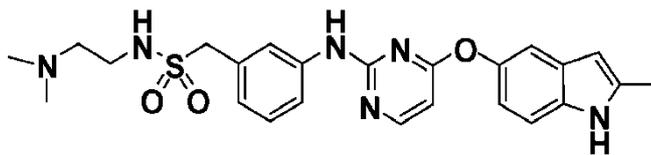
en donde el Compuesto A micronizado y/o la al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 μm , en donde el Compuesto A es *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida representado por la fórmula:



10

2. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y el Compuesto A micronizado que tiene un valor D90 menor o igual que 20 μm ,

en donde el Compuesto A es *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida representado por la fórmula:



15

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde el Compuesto A micronizado es la Forma I micronizada *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde el Compuesto A micronizado es la Forma I sustancialmente pura micronizada *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

20

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde el Compuesto A micronizado es la Forma II micronizada *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde el Compuesto A micronizado es la Forma II sustancialmente pura micronizada *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

25

7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm .

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .

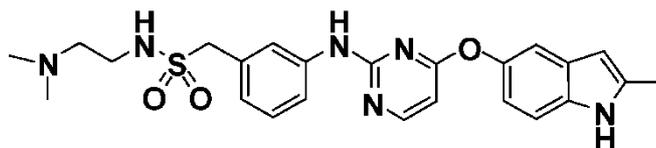
9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se elige de diluyentes, desintegrantes, aglutinantes de granulación y fluidificantes.

30

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en donde el diluyente se selecciona de manitol, celulosa microcristalina, almidón, lactosa, dextrina y sorbitol, el desintegrante es glicolato de almidón sódico, el aglutinante de granulación es polivinilpirrolidona y el fluidificante se selecciona de dióxido de silicio y estearato de magnesio.

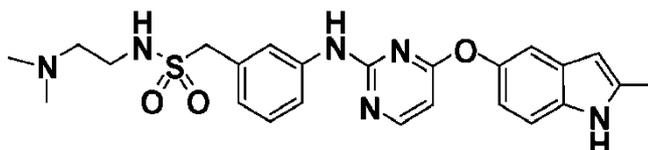
11. Compuesto A micronizado y/o al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada, en donde el Compuesto A micronizado y/o la al menos una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto A micronizada tiene un valor D90 de distribución de tamaño de partícula (PSD) menor o igual que 20 μm , en donde el Compuesto A es *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida representado por la fórmula:

35



12. Compuesto A micronizado de la reivindicación 11, que tiene un valor D90 menor o igual que 20 μm ,

en donde el Compuesto A es *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida representado por la fórmula:



5

13. El Compuesto A micronizado de la reivindicación 12, en donde el Compuesto A micronizado es la Forma I micronizada *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

14. El Compuesto A micronizado de la reivindicación 12, en donde el Compuesto A micronizado es la Forma I sustancialmente pura micronizada *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

10

15. El Compuesto A micronizado de la reivindicación 12, en donde el Compuesto A micronizado es la Forma II micronizada *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

15

16. El Compuesto A micronizado de la reivindicación 12, en donde el Compuesto A micronizado es la Forma II sustancialmente pura micronizada *N*-(2-(dimetilamino)etil)-1-(3-((4-((2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanosulfonamida.

17. El Compuesto A micronizado de una cualquiera de las reivindicaciones 11-16, en donde el valor D90 es menor o igual que 11,0 μm .

18. El Compuesto A micronizado de una cualquiera de las reivindicaciones 11-16, en donde el valor D90 es menor o igual que 4,0 μm .

19. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o el Compuesto A micronizado según una cualquiera de las reivindicaciones 11-18 para su uso en el tratamiento de al menos una enfermedad sensible a la inhibición de FGFR1, y/o al menos una enfermedad sensible a la inhibición de KDR, en donde dicha enfermedad es una enfermedad relacionada con la angiogénesis.

20. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o el Compuesto A micronizado según una cualquiera de las reivindicaciones 11-18 para su uso según la reivindicación 19, en donde dicha enfermedad relacionada con la angiogénesis se selecciona del grupo que consiste en cáncer y cáncer y degeneración macular relacionada con la edad.

21. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o el Compuesto A micronizado según una cualquiera de las reivindicaciones 11-18 para su uso según la reivindicación 20, en donde dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer cerebral, cáncer óseo, cáncer de tiroides, tumores neuroendocrinos, sarcoma y leucemia.

22. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o el Compuesto A micronizado según una cualquiera de las reivindicaciones 11-18 para su uso según la reivindicación 21, en donde dicho sarcoma es sarcoma de tejidos blandos.

23. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o el Compuesto A micronizado según una cualquiera de las reivindicaciones 11-18 para su uso según la reivindicación 21, en donde dicho tumor neuroendocrino es tumor neuroendocrino pancreático o tumor neuroendocrino extrapancreático.

24. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o el Compuesto A micronizado según una cualquiera de las reivindicaciones 11-18 para su uso según la reivindicación 21, en donde dicho tumor neuroendocrino es tumor neuroendocrino gastrointestinal.

40

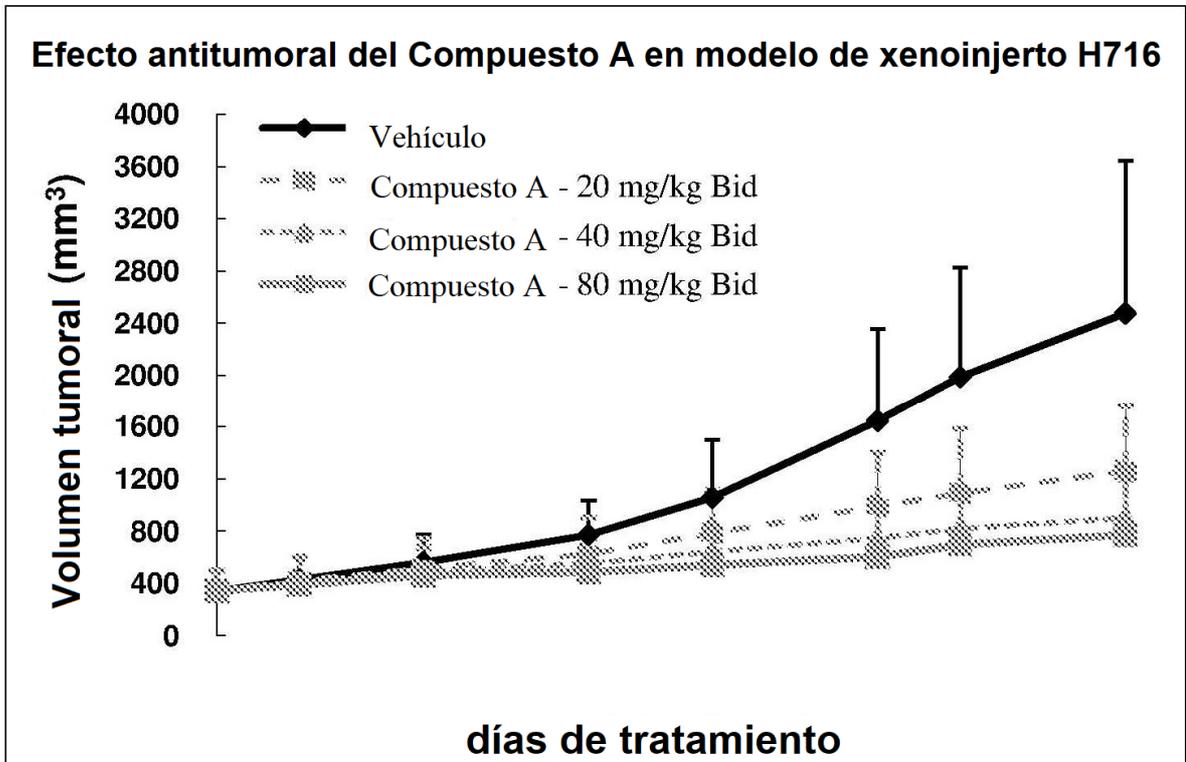


Figura 1

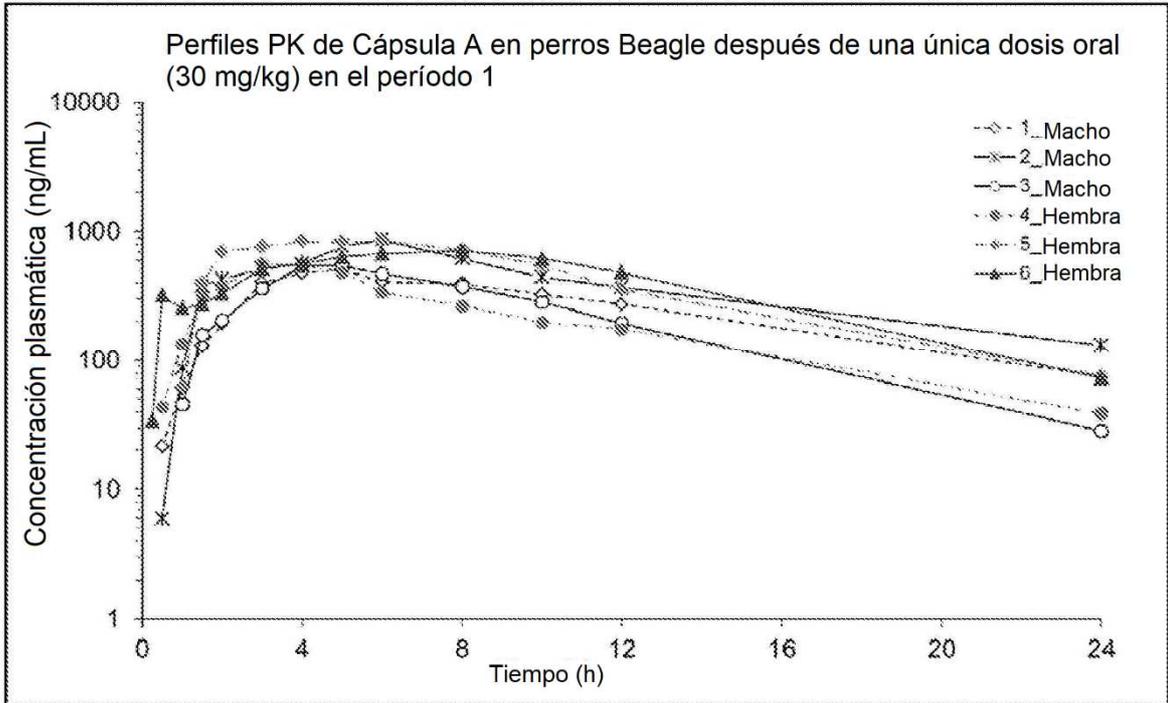


Figura 2

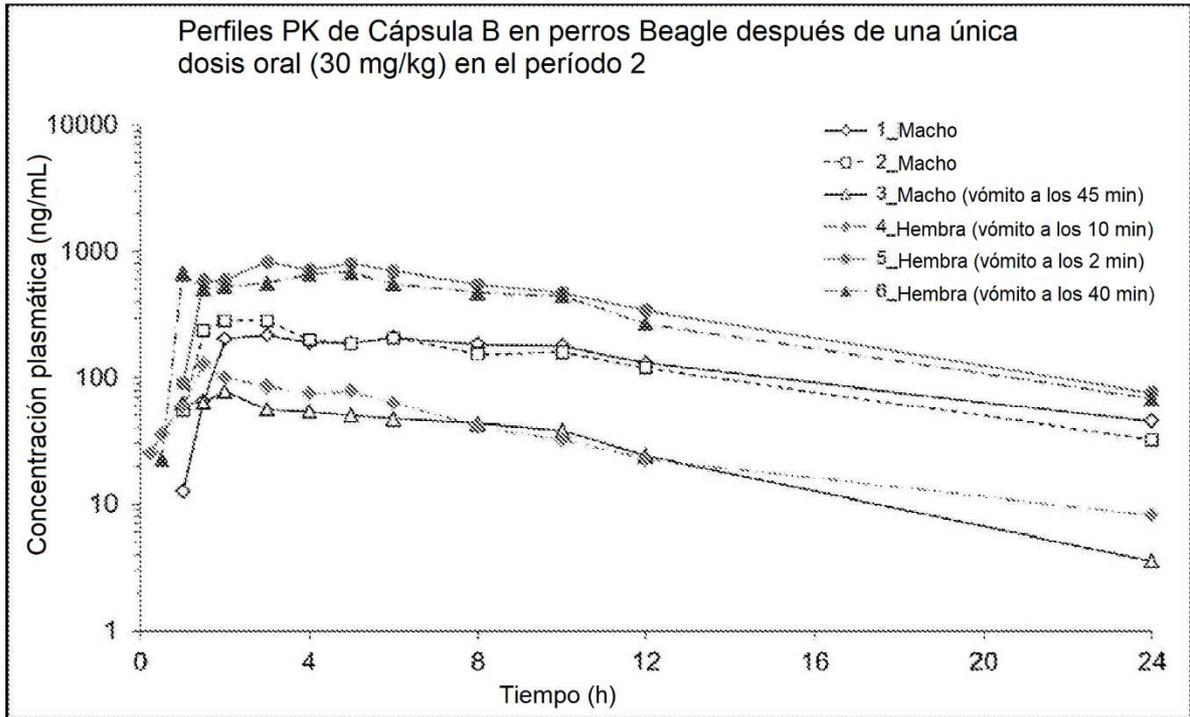


Figura 3

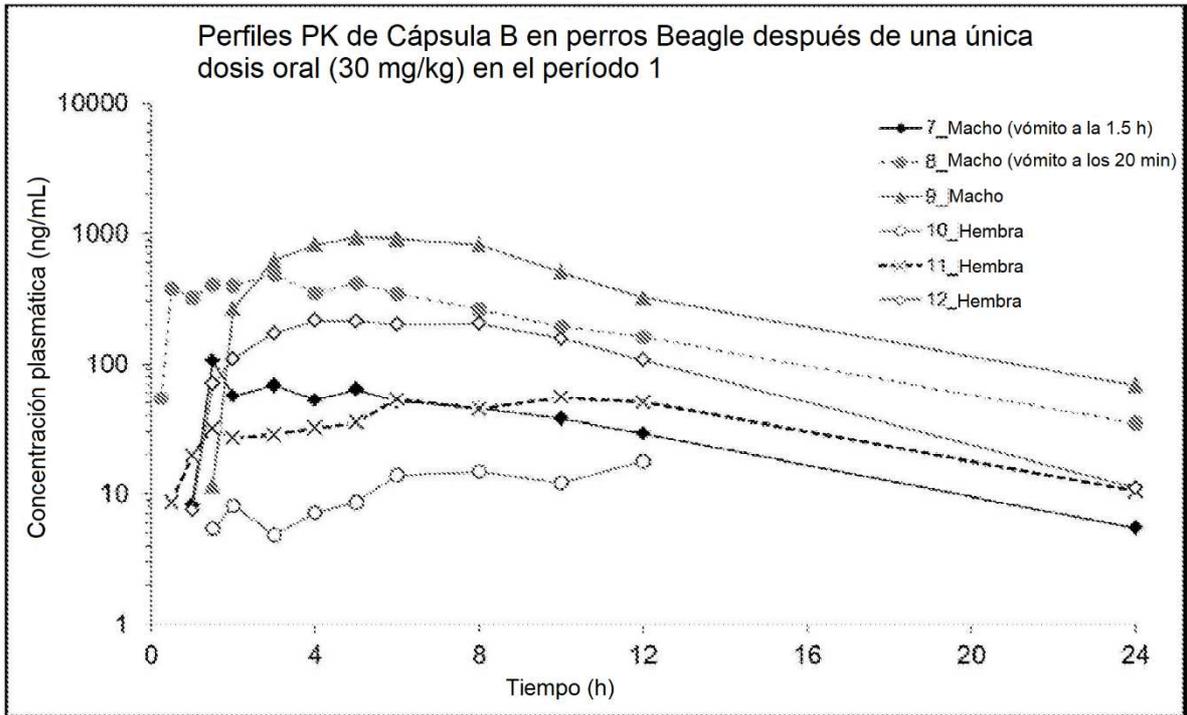


Figura 4

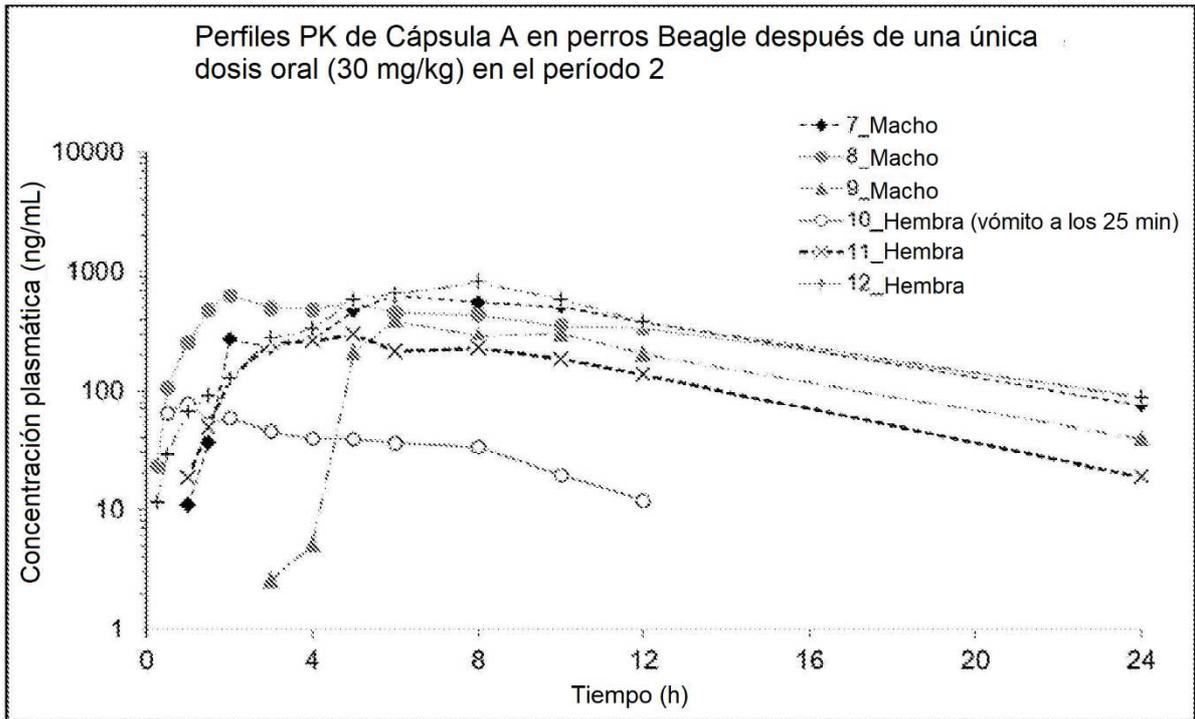


Figura 5

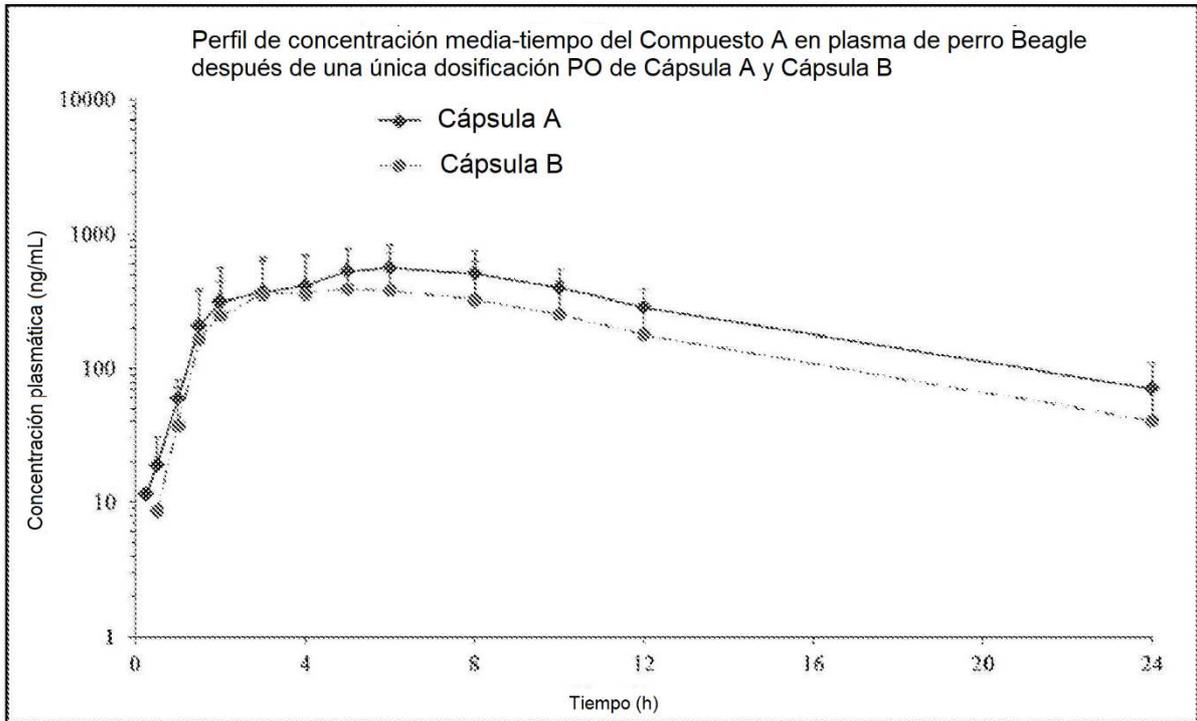


Figura 6

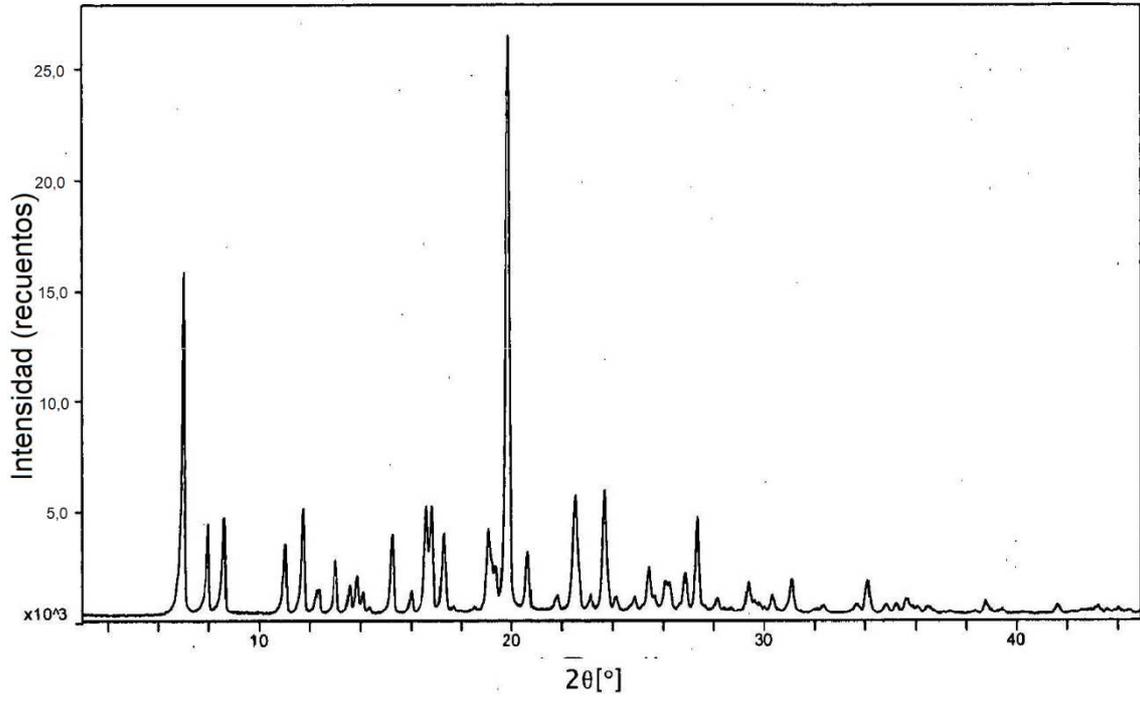


Figura 7

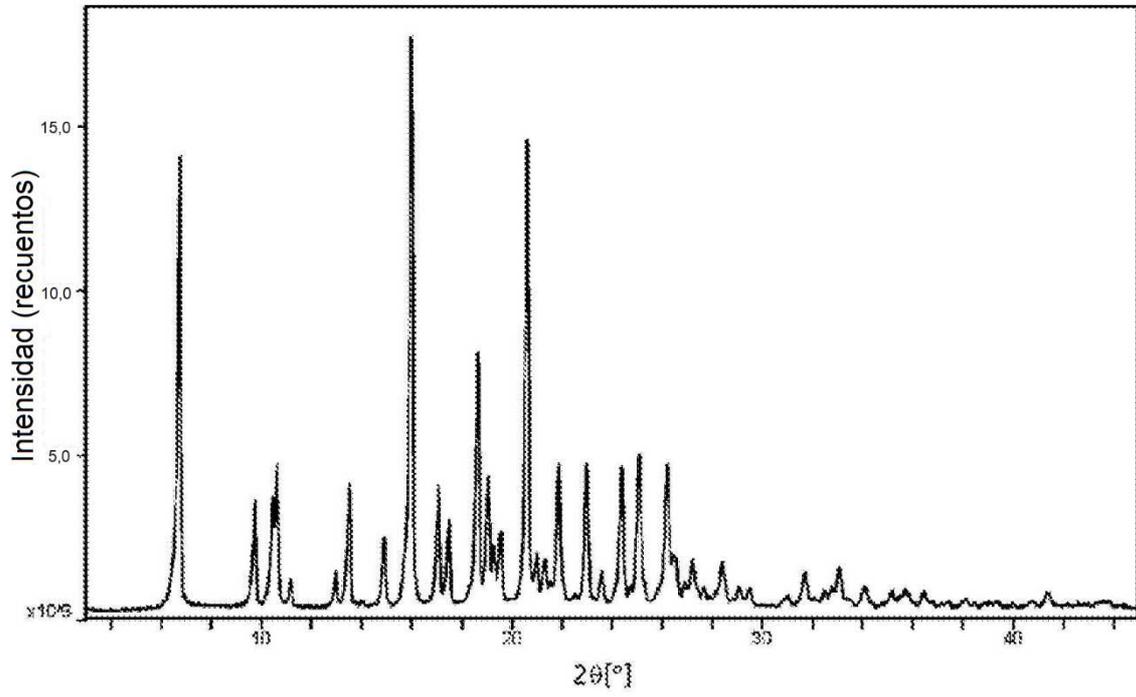


Figura 8