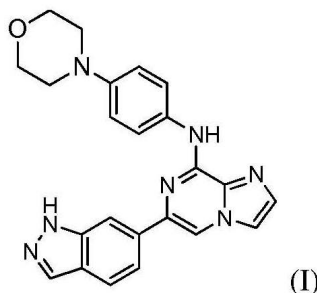


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

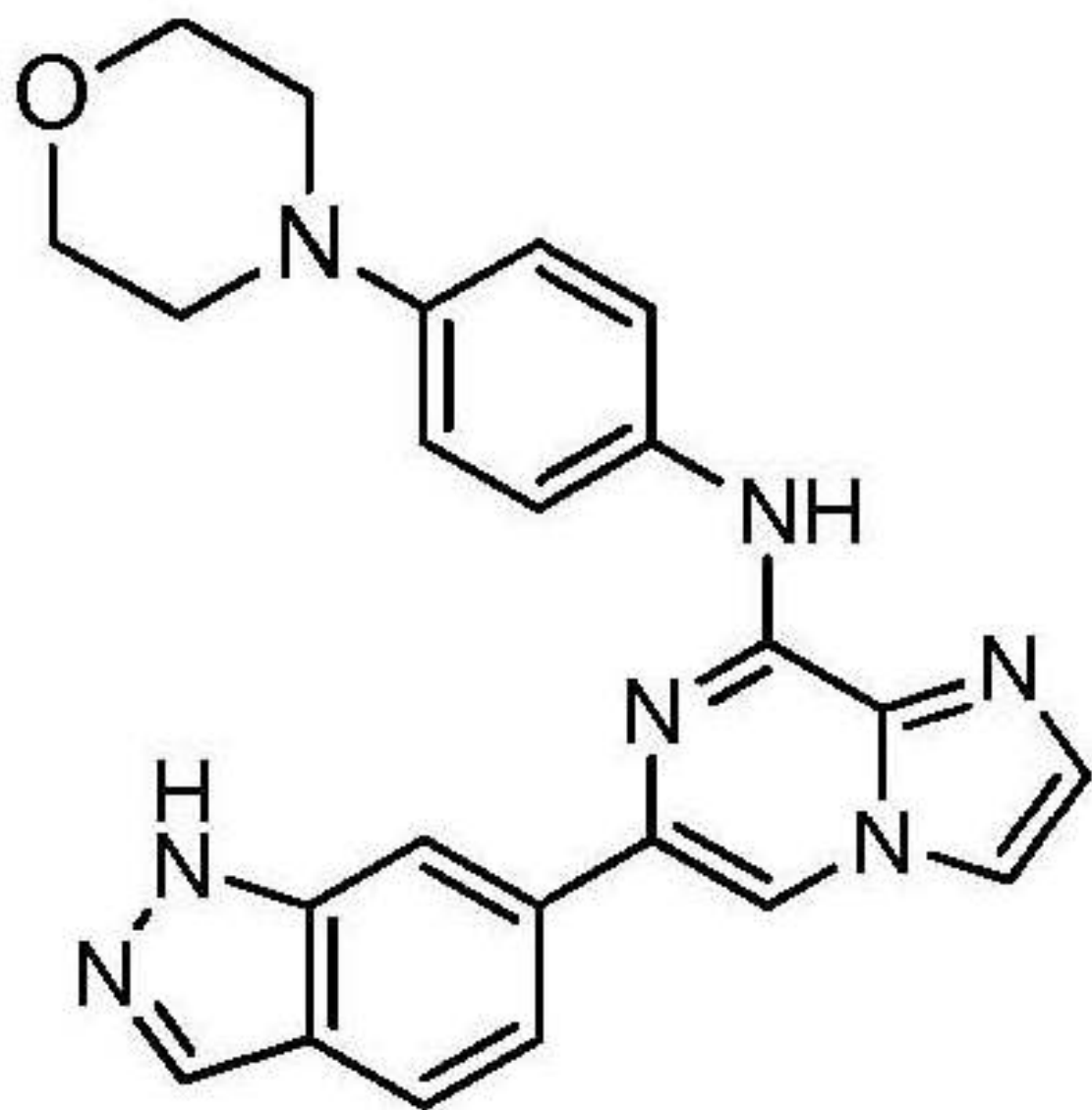


1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
FORMULACIÓN DE INHIBIDORES DE LA SYK			
2	Datos del Solicitante		
	Nombre:	GILEAD CONNECTICUT, INC.	Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com
	Dirección:	333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - FOSTER CITY
	Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
	Número:	1048339-	
3	Solicitantes		

Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	GILEAD CONNECTICUT, INC.	EE	1048339
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Bei LI	Dirección Electrónica: clientes@cavelier.com
Dirección:		c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América	Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - FOSTER CITY
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica			
Número:		-	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	LI Bei	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
2.	SPERGER Diana	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
3.	STEFANIDIS Dimitrios	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
4.	CASTEEL Melissa Jean	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
5.	PAKDAMAN Rowchanak	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad Dirección

1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FOSTER CITY	c/o Gilead Sciences, Inc. 333 Lakeside Drive Foster City, California 94404, Estados Unidos de América
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	cavelier@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT				
Número:		79780910-		
Presentación de Poder				

Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/048741	Fecha Solicitud:	29/07/2014
Número Publicacion:		WO 2015/017466 A1	Fecha Publicacion:	05/02/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/860,198	(32) Fecha 30/07/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		38	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☐ Otros Anexos				



(I)

FORMULACIÓN DE INHIBIDORES DE LA SYK

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica los beneficios de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/860.198, presentada el 30 de julio de 2013, cuya divulgación se incorpora en su totalidad por remisión en el presente documento.

CAMPO

[0002] La presente divulgación se refiere a las composiciones farmacéuticas de compuestos que inhiben la actividad de la tirosina quinasa del bazo (Syk, por sus siglas en inglés). La divulgación también se refiere a los métodos de preparación de dichas composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de sujetos con diversas enfermedades, que incluyen cáncer y afecciones inflamatorias.

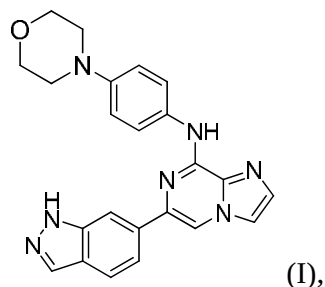
ANTECEDENTES

[0003] Se está investigando un número de compuestos de imidazopirazina por inhibir la actividad de la tirosina quinasa del bazo (Syk, por sus siglas en inglés). Syk es una tirosina quinasa no asociada al receptor que desempeña papeles críticos en la señalización mediada por inmunorreceptor y por integrina en diversos tipos celulares, incluyendo linfocitos B, macrófagos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, células dendríticas, linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales, plaquetas y osteoclastos.

[0004] Se ha informado que la Syk juega un papel importante en la señalización a través del receptor del linfocito B, que se sabe que es una señal de sobrevida importante en los linfocitos B. De esta manera, la inhibición de la actividad de la Syk puede ser útil para tratar ciertos tipos de cáncer, incluyendo la leucemia y el linfoma de células B. Además, se cree que la inhibición de la actividad de la Syk es útil para el tratamiento de otras enfermedades y afecciones,

que incluyen enfermedades inflamatorias (por ejemplo, la artritis reumatoidea), trastornos alérgicos y enfermedades autoinmunes.

[0005] Un compuesto de dichas características que se descubrió que inhibe la actividad de la Syk está representado por la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Este compuesto y su síntesis se describieron en las Patentes de Estados Unidos N° 8.450.321 y N° 8.455.493, que se incorporan por remisión en su totalidad en el presente documento y se incorporan por remisión específicamente en referencia a los Ejemplos 1 y 2.

[0006] Los primeros programas clínicos se centraron en la administración oral del compuesto de la Fórmula I. Se busca una formulación oral del compuesto de la Fórmula I que tenga baja variabilidad interindividual, amplia linealidad de dosis y baja interacción medicamentosa. Además, se procura un proceso de fabricación del compuesto de la Fórmula I que sea comercialmente viable. Por ejemplo, se busca un proceso que tenga poca o ninguna variabilidad cuando se produzcan diferentes lotes del ingrediente farmacéutico activo y que pueda manipularse y fabricarse fácilmente a escala comercial. También se procura una formulación que sea química y físicamente estable durante el proceso de fabricación y el almacenamiento.

RESUMEN

[0007] En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, formulaciones de administración oral) del compuesto de la Fórmula I, que atienden una o más de las necesidades

insatisfechas descritas anteriormente. Dichas composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, formulaciones de administración oral) pueden reducir la variabilidad interindividual de las respuestas biofarmacéuticas en los sujetos. Además, dichas composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, formulaciones de administración oral) pueden presentar una amplia linealidad de dosis, que puede conducir a una mayor eficacia. Dichas composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, formulaciones de administración oral) pueden disminuir la interacción medicamentosa del compuesto de la Fórmula I con otros medicamentos, en particular con los antiácidos, lo que puede aumentar la biodisponibilidad del compuesto de la Fórmula I en los sujetos (por ejemplo, seres humanos), que pueden estar tomando esos otros medicamentos (por ejemplo, los antiácidos).

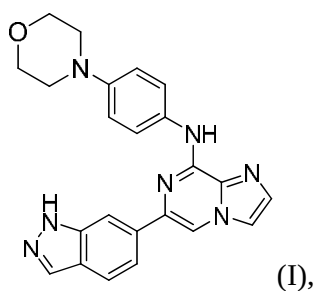
[0008] En particular, dichas composiciones farmacéuticas tienen una buena performance biofarmacéutica; pueden fabricarse utilizando un proceso y una formulación de dosis sólidos, robustos, escalables y comercialmente viables; y muestran estabilidad física y química tanto durante el proceso de fabricación como posteriormente (por ejemplo, durante su almacenamiento).

[0009] En algunos aspectos, se proporciona una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo, o un hidrato de la misma, y un excipiente. La composición puede ser una composición farmacéutica (por ejemplo, una composición farmacéutica de administración oral) o una composición precursora (tal como una solución de alimentación para el secado por atomización o el polvo atomizado que se forma a partir del secado por atomización) utilizada en la fabricación de una composición farmacéutica en forma de comprimidos. La composición puede ser líquida (por ejemplo, cuando la composición es una solución de alimentación para el secado por atomización) o sólida (por ejemplo, cuando la composición es un comprimido o un polvo atomizado).

[0010] En algunos aspectos, se proporciona una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un polímero farmacéuticamente aceptable.

[0011] En ciertos aspectos, se proporciona una composición que comprende:

(i) una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma,

donde la sal de mesilato comprende un catión del compuesto de la Fórmula I y un anión de mesilato, y

donde la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es de al menos 1:1; y

(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

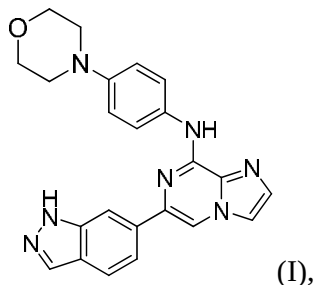
En una variación, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es de entre 1:1 y 3,3:1. En otra variación, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es de entre 1,9:1 y 3,3:1.

[0012] En algunas realizaciones, la sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I. En ciertas realizaciones, la sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I. En otras realizaciones, la sal de

mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma.

[0013] En ciertos aspectos, se proporciona una composición que comprende:

(i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:



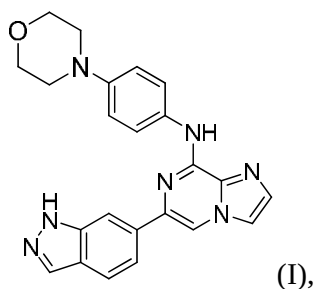
o un hidrato de la misma, y

(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

[0014] En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende:

(i) un compuesto de la Fórmula I:



o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; y

(iii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunos aspectos, se proporciona una composición que comprende un hidrato de un compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, y ácido metansulfónico, o un anión del mismo. En una variación, el hidrato es un monohidrato.

[0015] En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento (que incluye, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas aquí descritas) es un comprimido. En una realización, una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I (tal como una sal de bismesilato de la Fórmula IA) se formula como comprimido. En una variación, un comprimido que se proporciona en el presente documento comprende un hidrato de una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I. En otra variación, un comprimido que se proporciona en el presente documento comprende un monohidrato de una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I. Y en otra variación, un comprimido que se proporciona en el presente documento comprende el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de un monohidrato de una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I.

[0016] En otra realización, una sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I (tal como una sal de monomesilato de la Fórmula IIA) se formula como comprimido. En una variación, un comprimido que se proporciona en el presente documento comprende una sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I.

[0017] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento (que incluyen, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas aquí descritas) se formulan como un comprimido que comprende una dispersión sólida. Dicho comprimido puede denominarse en el presente documento como “comprimido de dispersión sólida”. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento (que incluyen, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas aquí descritas) se formulan como un comprimido que comprende una dispersión sólida secada por atomización. Dicho comprimido puede denominarse en el presente documento como “comprimido de dispersión sólida secada por atomización”. En ciertas realizaciones, los comprimidos que

comprenden una dispersión sólida descrita en el presente documento (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos que comprenden una dispersión sólida secada por atomización) además comprenden una matriz polimérica. En una variación, una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I (tal como una sal de bismesilato de la Fórmula IA) se dispersa dentro de la matriz polimérica. En una variación, la matriz polimérica se forma o se puede obtener a partir del polímero farmacéuticamente aceptable. En otra variación, la matriz polimérica se forma o se puede obtener a partir de hidroxipropilmetilcelulosa.

[0018] En una variación, un comprimido que se proporciona en el presente documento comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I. En otra variación, un comprimido que se proporciona en el presente documento comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, donde la sal de mesilato comprende un catión del compuesto de la Fórmula I y un anión de mesilato, y donde la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es de entre 1,9:1 y 3,3:1.

[0019] Tal como se describe en más detalle en el presente documento, un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (que incluye, por ejemplo, una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I), o un hidrato de la misma, se puede combinar con un excipiente (que puede ser un excipiente farmacéuticamente aceptable) para formar una solución de alimentación, que se seca por atomización para fabricar un polvo atomizado (también conocido como “dispersión sólida” o “partículas de dispersión sólida”). En una variación, la solución de alimentación además comprende agua y, opcionalmente, un disolvente adicional. De esta manera, el presente documento también proporciona un polvo atomizado que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como un polvo atomizado que comprende una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I. Entonces, el polvo atomizado puede combinarse con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional (por ejemplo, mediante granulación por vía seca) y el granulado resultante puede comprimirse en un comprimido. En una

variación, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que se utiliza en el secado por atomización es un polímero farmacéuticamente aceptable. El polímero farmacéuticamente aceptable puede formar una matriz polimérica. Así, en un aspecto se proporciona una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma (que incluye, por ejemplo, una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I) dispersa dentro de una matriz polimérica. En otro aspecto, se proporciona una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma (que incluye, por ejemplo, una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable dispersos dentro de una matriz polimérica. En un aspecto en particular, la matriz polimérica se forma o se puede obtener a partir de hidroxipropilmetilcelulosa.

[0020] En algunas realizaciones, el presente documento proporciona un comprimido que comprende polvo atomizado, donde el polvo atomizado comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como un polvo atomizado que comprende una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, y dicho comprimido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a $6,3$ y entre $26,1$ y $26,6$. Debe entenderse que $\pm 0,2^\circ$ también puede expresarse como “ 2θ de más o menos $0,2$ grados”.

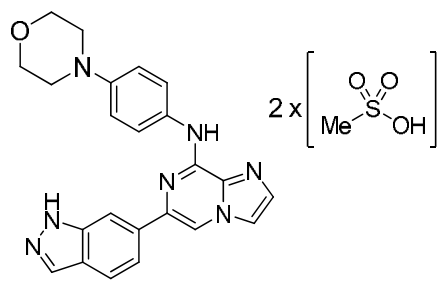
[0021] En otras realizaciones, el comprimido es un comprimido de granulación por vía seca. Un comprimido formado mediante granulación por vía seca se denomina en el presente documento “comprimido de granulación seca”. En una variación, el comprimido de dispersión sólida, tal como el comprimido de dispersión sólida secada por atomización, es un comprimido de granulación seca.

[0022] En otra variación, según se describe en más detalle en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I (que incluye, por ejemplo, una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I),

o un hidrato de la misma, se puede utilizar en la fabricación de un comprimido combinando la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I (que incluye, por ejemplo, la sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I), o un hidrato de la misma, con un excipiente farmacéuticamente aceptable mediante granulación por vía seca para formar un granulado, y comprimiendo el granulado en un comprimido.

[0023] En algunas realizaciones, el comprimido comprende un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I (que también puede denominarse en el presente documento como “Forma 3”, “Forma III” o “polimorfo Forma 3”), que se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1. En otras realizaciones del comprimido, un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I es el polimorfo Forma 3, que se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a 7,7, 12,9, 17,7 y 18,1. Y en otras realizaciones del comprimido, un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I es el polimorfo Forma 3, que se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1. Cuando se describen las reflexiones 2θ en el patrón de difracción de rayos X, debe entenderse que $\pm 0,2^\circ$ también puede expresarse como “ 2θ de más o menos 0,2 grados”. En algunas realizaciones del comprimido, un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I es el polimorfo Forma 3, que se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 1A. En otras realizaciones del comprimido, un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I es el polimorfo Forma 3, que se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 1B.

[0024] En un aspecto, el presente documento proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA:



y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. Un experto en la técnica entendería que, cuando la sal de bismesilato se representa como la Fórmula IA anterior, se pretende la forma iónica (por ejemplo, la forma catiónica del compuesto de la Fórmula I y la forma aniónica del ácido metansulfónico). En una variación, la sal de bismesilato de la Fórmula IA es un hidrato.

[0025] En algunas realizaciones, una sal de bismesilato de la Fórmula IA se formula como un comprimido. De esta manera, en un aspecto, los comprimidos como los descritos en el presente documento que comprenden una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma.

[0026] En ciertas realizaciones, una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, se formula como un comprimido de dispersión sólida. En una variación, el comprimido de dispersión sólida es un comprimido de dispersión sólida secada por atomización. En ciertas realizaciones, un comprimido de dispersión sólida (tal como un comprimido de dispersión sólida secada por atomización) que comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA además comprende al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, que puede tener la forma de una matriz polimérica. En otra variación, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable forma una matriz polimérica. Y en otra variación, la sal de bismesilato de la Fórmula IA se dispersa dentro de la matriz polimérica.

[0027] En otras realizaciones, el comprimido es un comprimido de granulación seca. En una variación, la sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, es el polimorfo Forma 3 que se caracteriza por o tiene un

patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1.

[0028] En algunas realizaciones de las composiciones descritas en el presente documento (que incluyen, por ejemplo, la composición farmacéutica, el comprimido, la solución de alimentación y el polvo atomizado aquí descriptos), en las cuales las composiciones comprenden un polímero farmacéuticamente aceptable, el polímero farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación. En una variación, la composición comprende un polímero farmacéuticamente aceptable, donde el polímero farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En otra variación, la composición comprende un polímero farmacéuticamente aceptable, donde el polímero farmacéuticamente aceptable es copovidona. En otras realizaciones, la composición farmacéutica además comprende al menos un diluyente. De esta manera, se proporcionan composiciones que comprenden un polímero farmacéuticamente aceptable (tal como HPMC y/o copovidona) y un diluyente. En una variación, la composición comprende un diluyente donde el diluyente es manitol. Y en otras realizaciones, la composición comprende uno o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

[0029] También se proporciona una presentación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica como la descrita anteriormente. En algunas realizaciones, la presentación farmacéutica es un comprimido. También se proporciona un artículo manufacturado que comprende una composición farmacéutica como la descrita anteriormente o una presentación farmacéutica como la descrita anteriormente.

[0030] Y en otro aspecto, se proporciona un método para tratar una afección en un sujeto en necesidad que consiste en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, o una cantidad terapéuticamente efectiva de una presentación farmacéutica como la descrita anteriormente, donde la afección es seleccionada

del grupo integrado por cáncer y enfermedades autoinmunes. En algunas realizaciones, la afección es seleccionada del grupo integrado por leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de células B grandes difuso (LCBGD), linfoma linfoplasmacítico (LL) y linfoma de la zona marginal (LZM). En algunas realizaciones, la afección es un linfoma no Hodgkin. En una variación, el LNH es un linfoma no Hodgkin indolente (LNHi). En otra variación, el LNHi es un LNHi refractario. Y en otra variación, el LNHi es un LNHi no LF. En otras realizaciones, la afección es seleccionada del grupo integrado por asma, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus. En algunas de las realizaciones anteriores, el sujeto es un ser humano.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0031] Las FIGS. **1A** y **1B** son ejemplos de patrones de difracción de polvo con rayos X (DPRX) del polimorfo Forma 3.

[0032] Las FIGS. **1C** y **1D** son ejemplos de patrones de DPRX del polimorfo Forma 7. El patrón de DPRX en la FIG. **1D** se obtuvo a 25 °C y a 53 % de humedad relativa (HR).

[0033] La FIG. **2A** es un gráfico que compara las distribuciones del tamaño de las partículas mediante un análisis granulométrico de las mezclas finales de la Formulación 1 (el comprimido de granulación seca de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA) preparadas con diversos parámetros de procesamiento.

[0034] La FIG. **2B** es un gráfico que representa los perfiles de compresión de las diversas mezclas de la Formulaci3n 1 preparadas con diversos parámetros de procesamiento.

[0035] La FIG. **3** es un gráfico que representa los perfiles de disoluci3n de las Formulaciones Fk, Fl, Fm y Fx en buffer de acetato de 50 mM y pH 4,5 que contiene CTAB al 1 %.

[0036] La FIG. **4** es un patr3n de DPRX de una sal de bismesilato monohidratada de la F3rmula IA y la mezcla intragranular, los gránulos triturados, y la mezcla final de la Formulaci3n 1 preparada utilizando la misma sal de bismesilato monohidratada de la F3rmula IA.

[0037] La FIG. **5** representa los patrones de DPRX de la dispersi3n secada por atomizaci3n del compuesto de la F3rmula I, y la mezcla final y el comprimido de la Formulaci3n 2 preparada utilizando la dispersi3n secada por atomizaci3n.

[0038] La FIG. **6** representa patrones de DPRX del compuesto de la F3rmula I: dispersi3n s3lida de HPMC despu3s del almacenamiento abierto a 40 °C y 75 % de humedad relativa (HR).

[0039] La FIG. **7** es un espectro de RMNes ¹³C del compuesto de la F3rmula I: dispersi3n s3lida de HPMC despu3s del almacenamiento abierto a 40 °C y 75 % de HR.

[0040] La FIG. **8A** es un gráfico que compara la distribuci3n del tamaño de las part3culas obtenida por análisis granulométrico de las mezclas finales de la Formulaci3n 2 (el comprimido de dispersi3n s3lida de una sal de bismesilato de la F3rmula IA) preparadas utilizando diversos parámetros del proceso de compactaci3n por rodillos.

[0041] La FIG. **8B** es un gráfico que representa los perfiles de compresión de las diversas mezclas de Formulaci3n 2 preparadas utilizando diversos parámetros

de proceso (que incluyen, por ejemplo, los parámetros del proceso de compactación por rodillos).

[0042] La FIG. 9 es un gráfico que compara los perfiles de disolución de las Formulaciones de dispersión sólida F1 y F6 en buffer de acetato de 50 mM y pH 4,5 que contiene CTAB al 1 %.

[0043] La FIG. 10 es un patrón de DPRX de un comprimido que comprende el compuesto de la Fórmula I incorporado como una dispersión sólida después del almacenamiento a 40 °C y 75 % de HR con desecante.

[0044] La FIG. 11 es un gráfico que representa la exposición en perros pretratados con pentagastrina y famotidina a los que se les administró la Formulación Fx (comprimido que comprende una sal de monomesilato de la Fórmula IIA, incorporada por granulación húmeda), la Formulación 1 (comprimido que comprende una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I, incorporada por granulación seca) o la Formulación 2 (comprimido que comprende una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, incorporada como una dispersión sólida).

[0045] La FIG. 12 es un gráfico que compara la variabilidad farmacocinética entre las Formulaciones Fx, 1 y 2.

[0046] La FIG. 13 son patrones de DPRX de muestras de dispersión sólida conformadas por una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I (como se prepara en el Ejemplo C6) después del almacenamiento abierto a temperatura ambiente (TA) y 75 % de humedad relativa (HR).

[0047] La FIG. 14A ofrece una vista del polimorfo Forma 3 desde la estructura cristalina que muestra el esquema de numeración empleado.

[0048] La FIG. 14B ilustra las interacciones de enlaces de hidrógeno del polimorfo Forma 3.

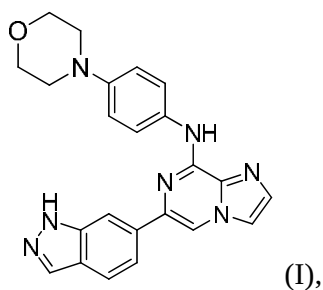
[0049] La FIG. **14C** ilustra las cadenas infinitas del polimorfo Forma 3, las moléculas de agua y mesilato vistas bajo el eje cristalográfico *a*.

[0050] La FIG. **14D** ilustra el empaquetamiento del polimorfo Forma 3 bajo el eje cristalográfico *b*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0051] Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar las realizaciones de la divulgación y no tienen por objeto limitar su alcance. Los expertos en la técnica deben observar que las técnicas divulgadas en el presente documento representan técnicas que se aplican en la práctica de la divulgación. Los expertos en la técnica apreciarían que, a la luz de la presente divulgación, se puedan realizar cambios en los ejemplos del presente documento sin apartarse del espíritu y el alcance de la divulgación.

[0052] El presente documento proporciona composiciones que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I:



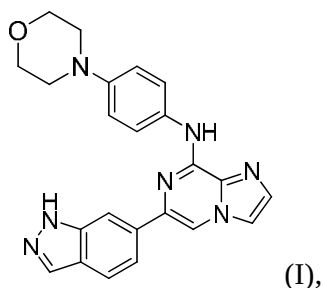
o un hidrato de la misma, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0053] En el presente documento, se proporcionan diversos tipos de composiciones. En algunas variaciones, la composición es una composición farmacéutica, tal como una composición farmacéutica formulada para administración oral. En ciertas variaciones, la composición es un comprimido

preparado mediante granulación por vía seca y compresión. En ciertas variaciones, la composición es un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como un granulado. En otras variaciones, la composición es un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como una dispersión sólida y formulando la dispersión sólida en el comprimido como un granulado seco. En otras variaciones, la composición es una solución de alimentación para secado por atomización. Y en otras variaciones, la composición es un polvo atomizado formado a partir del secado por atomización, que puede ser utilizado en la fabricación de una composición farmacéutica en forma de comprimidos.

[0054] El término “farmacéuticamente aceptable” indica que el material no tiene propiedades que provocarían que un médico razonablemente prudente evite administrar el material a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), teniendo en consideración la enfermedad o la afección a tratar y la respectiva vía de administración.

[0055] En un aspecto, el presente documento proporciona composiciones que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0056] Dichas composiciones farmacéuticas comprenden una forma más soluble de sal del compuesto de la Fórmula I que se identificó inesperadamente y

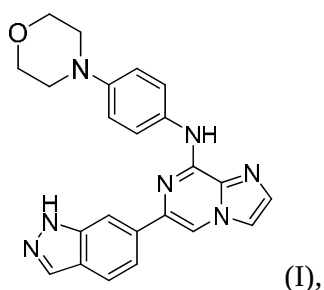
en un aspecto comprenden excipientes específicos seleccionados para minimizar la precipitación de la forma de sal del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, una vez disuelta. En consecuencia, dichas composiciones (que incluyen, por ejemplo, composiciones farmacéuticas) pueden atender las necesidades descritas anteriormente con respecto a la baja variabilidad farmacocinética interindividual, la amplia linealidad de dosis y la baja interacción medicamentosa.

[0057] Además, se observó que las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son química y físicamente estables durante el proceso de fabricación y a lo largo del tiempo, y mantienen las ventajas de una terapéutica eficaz para el tratamiento de diversas enfermedades que involucran la inhibición de la actividad de la Syk, que incluyen, por ejemplo, cáncer y afecciones inflamatorias.

[0058] También se proporcionan los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, así como los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma.

Compuesto de la Fórmula I, y sus sales, hidratos y polimorfos

[0059] Las composiciones que se proporcionan en el presente documento comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma. El compuesto de la Fórmula I puede existir como una base libre o en diversas formas de sal, o hidratos de las mismas; en el presente

documento se proporcionan composiciones que comprenden cualquiera de estas formas. En algunas realizaciones, las composiciones, los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento comprenden una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En algunas variaciones, la sal de mesilato es una sal de monomesilato o de bismesilato, o un hidrato de la misma.

[0060] En una variación, las composiciones, los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento comprenden una sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En otra variación, las composiciones, los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento comprenden una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. Y en otra variación, las composiciones, los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento comprenden una base libre, sal de monomesilato, sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, o cualesquiera combinaciones de los anteriores. Debe entenderse que “sal de monomesilato” también puede denominarse en el presente documento como “sal de mono-MSA” y que “sal de bismesilato” también puede denominarse en el presente documento como “sal de bis-MSA”.

[0061] La forma en que un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un hidrato de la misma, está presente en la composición puede variar dependiendo del tipo y método de preparación de dicha composición. Por ejemplo, una composición puede ser un comprimido elaborado mediante granulación por vía seca y compresión de un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, el polimorfo Forma 3). De esta manera, en una variación, se proporciona una composición (por ejemplo, un comprimido)

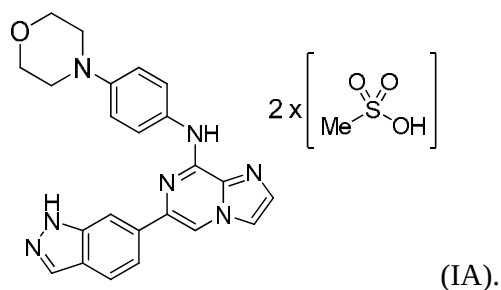
que comprende un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, el polimorfo Forma 3). En otro ejemplo, la composición puede ser un comprimido elaborado secando por atomización una solución de alimentación que comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I y ácido metansulfónico para formar polvo atomizado (también denominado “dispersión sólida”), y granulando por vía seca y comprimiendo el polvo atomizado para formar el comprimido. De esta manera, en otras variaciones, se proporciona una composición (por ejemplo, una solución de alimentación, un polvo atomizado o dispersión sólida, o un comprimido) que comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I.

Sus sales de mesilato

[0062] En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. La sal de mesilato comprende un catión del compuesto de la Fórmula I y un anión de mesilato. En una variación, el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I están presentes en una relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I de al menos 1:1, o entre 1:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 2,5:1, entre 1,9:1 y 2,4:1, entre 2:1 y 3,3:1, entre 2:1 y 3:1, o entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aproximadamente 2,3:1, o aproximadamente 2,4:1. En otra variación, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es mayor a 1:1 y menor a 2:1. Y en otra variación, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es mayor a 2:1.

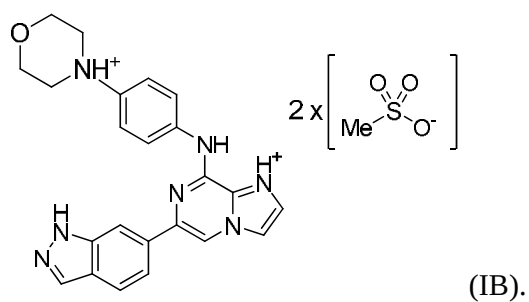
[0063] En ciertas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. La sal de bismesilato puede representarse en el presente documento de varias maneras.

[0064] En una variación, la sal de bismesilato es representada por la Fórmula IA:

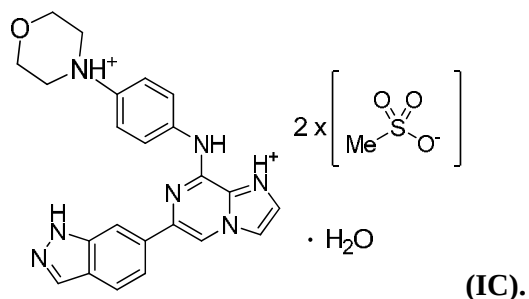


Un experto en la técnica entendería que, cuando la sal de bismesilato se representa como la Fórmula IA anterior, se pretende la forma iónica (por ejemplo, la forma catiónica del compuesto de la Fórmula I y la forma aniónica del ácido metansulfónico).

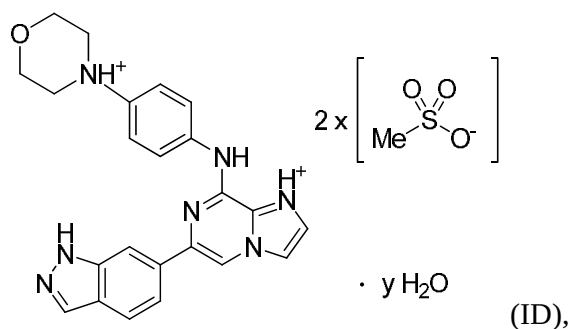
[0065] Sin entrar en consideraciones teóricas, en otra variación, una sal de bismesilato puede ser representada por la Fórmula IB:



[0066] Y sin entrar en consideraciones teóricas, en otra variación, una sal de bismesilato es una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, que puede ser representada por la Fórmula IC:

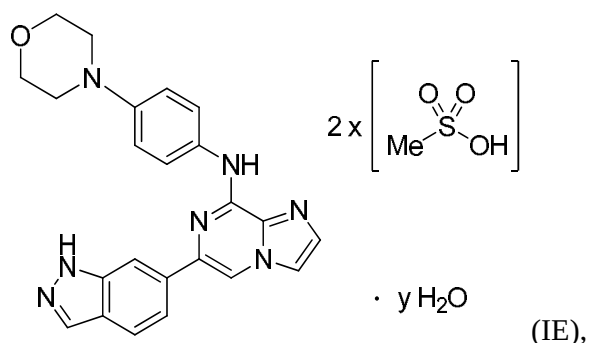


[0067] En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I. En algunas variaciones, la sal de bismesilato hidratada comprende al menos dos moléculas de agua. Sin entrar en consideraciones teóricas, en una variación, una sal de bismesilato hidratada puede ser representada por la Fórmula ID:



donde y es al menos 0,5. En algunas variaciones, y es al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, o al menos 4, o entre 0,5 y 5, entre 0,5 y 4, entre 0,5 y 2, entre 0,5 y 1,5, o aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, o aproximadamente 4. En ciertas variaciones, y es un entero. Por ejemplo, cuando y es 2, el compuesto de la Fórmula ID es una sal de bismesilato bishidratada. En otras variaciones, y es un número no entero.

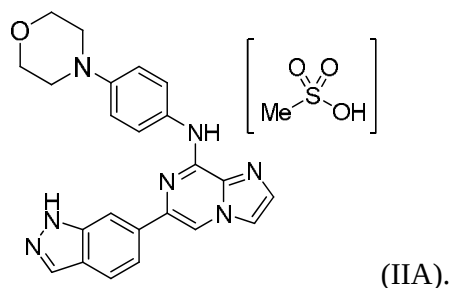
[0068] Sin entrar en consideraciones teóricas, en otra variación, una sal de bismesilato hidratada puede ser representada por la Fórmula IE:



donde y es al menos 0,5. En algunas variaciones, y es al menos 1, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, o al menos 4, o entre 0,5 y 5, entre 0,5 y 4, entre 0,5 y 2, entre 0,5 y 1,5, o aproximadamente 0,5, aproximadamente 1, aproximadamente 1,5, aproximadamente 2, aproximadamente 3, o aproximadamente 4. En ciertas variaciones, y es un entero. Por ejemplo, cuando y es 2, el compuesto de la Fórmula IE es una sal de bismesilato bishidratada. En otras variaciones, y es un número no entero.

[0069] Sorprendentemente se observó que las composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, mejoraron la solubilidad, y por lo tanto, la biodisponibilidad en comparación con composiciones farmacéuticas y formulaciones que comprenden otras sales del compuesto de la Fórmula I.

[0070] Como se señaló anteriormente, otras sales del compuesto de la Fórmula I incluyen sales de monomesilato. Así, en ciertas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En una variación, la sal de monomesilato es representada por la Fórmula IIA:



Un experto en la técnica entendería que, cuando la sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I se representa como la Fórmula IIA anterior, se pretende la forma iónica (por ejemplo, la forma catiónica del compuesto de la Fórmula I y la forma aniónica del ácido metansulfónico).

Sus hidratos

[0071] En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de mesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I. En ciertas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de mesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I. En otras realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I.

Sus polimorfos

[0072] En algunas realizaciones, la composición (que incluye, por ejemplo, la composición farmacéutica) comprende una forma polimórfica de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En ciertas realizaciones, la forma polimórfica es un polimorfo de una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, o cualesquiera mezclas de las formas polimórficas de la sal de bismesilato del

compuesto de la Fórmula I, o hidratos de la misma. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I puede ser representada por las Fórmulas IA y IB, y un hidrato de la sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I puede ser representado por las Fórmulas IC y ID.

[0073] En ciertas variaciones, las formas polimórficas de la sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, aptas para utilizar en las composiciones (incluyendo, a modo enunciativo, las composiciones farmacéuticas), los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento incluyen: (i) el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, (ii) el polimorfo Forma 7, que es un polimorfo de un hidrato de una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, y (iii) cualesquiera combinaciones de ellos. El polimorfo Forma 3 y el polimorfo Forma 7 se describen en más detalle a continuación.

Forma 3

[0074] En algunos aspectos, las composiciones (incluyendo, a modo enunciativo, las composiciones farmacéuticas), los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento comprenden el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I.

[0075] A lo largo de la presente divulgación, se entiende que “polimorfo Forma 3”, “Forma 3”, “Forma III”, “sal de bis-MSA del polimorfo Forma 3” o “sal de bis-MSA Forma 3” se refieren al polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I. Como se señaló anteriormente, la sal de bismesilato puede representarse de diversas maneras, incluyendo como un compuesto de las Fórmulas IA o IB. Además, la sal

de bismesilato monohidratada puede ser representada por las Fórmulas IC o ID (donde y es 1) o IE (donde y es 1).

[0076] En algunas variaciones, el polimorfo Forma 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de polvo con rayos X (DPRX) sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 1A o la FIG. 1B. Sin embargo, debe entenderse que las intensidades relativas y las asignaciones de los picos de las formas polimórficas representadas en las figuras pueden variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la preparación de muestras, el montaje, el instrumento, el procedimiento analítico y los ajustes utilizados para obtener el espectro. De esta manera, el pico observado en las figuras y las asignaciones enumeradas en el presente documento (que incluyen las FIGS. 1A y 1B del polimorfo Forma 3) tienen por objeto abarcar las variaciones de 2θ de más o menos 0,2 grados.

[0077] En otras variaciones, el polimorfo Forma 3 también se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados): 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende al menos una o más, al menos dos o más, o al menos tres o más de las reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados): 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 se caracteriza por o tiene una difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados): 7,7, 12,9, 17,7 y 18,1. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados) a 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 3 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende al menos tres o más, al menos cuatro o más, o al menos cinco o más de las reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados): 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1. Cuando se describen las reflexiones 2θ en el patrón de difracción de rayos X (por ejemplo, de Forma 3), debe entenderse que $\pm 0,2$ grados también puede expresarse como “ 2θ de más o menos 0,2 grados”.

[0078] En ciertas variaciones, el polimorfo Forma 3 también puede tener una o más, dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, o todas las siguientes propiedades (i)-(vi):

- (i) una celda unitaria determinada por la cristalografía de rayos X del cristal, de las siguientes dimensiones: $a = 8,7831(6) \text{ \AA}$; $b = 11,8484(8) \text{ \AA}$; $c = 14,2485(10) \text{ \AA}$; $\alpha = 98,108(6)^\circ$; $\beta = 100,955(6)^\circ$; y $\gamma = 98,861(6)^\circ$;
- (ii) un sistema cristalino triclinico;
- (iii) un grupo espacial $P-1$;
- (iv) un volumen de $1416,05(17) \text{ \AA}^3$;
- (v) un valor Z de 2; y
- (vi) una densidad de $1,458 \text{ Mg/m}^3$.

Forma 7

[0079] En algunos aspectos, las composiciones (incluyendo, a modo enunciativo, las composiciones farmacéuticas), los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento comprenden el polimorfo Forma 7, que es un polimorfo de una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I.

[0080] A lo largo de la solicitud, se entiende que “polimorfo Forma 7”, “Forma 7”, “Forma VII”, “sal de bis-MSA del polimorfo Forma 7” o “sal de bis-MSA Forma 7” se refieren al polimorfo Forma 7, que es un polimorfo de una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I. Como se señaló anteriormente, una sal de bismesilato puede representarse de diversas maneras, incluyendo como un compuesto de las Fórmulas IA o IB. Además, una sal de bismesilato que tiene un contenido de agua variado puede ser representada por la Fórmula ID.

[0081] En algunas variaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados) a 4,9 y 9,8 y reflexiones 2θ ($\pm 0,4$ grados) a 26,7. En ciertas variaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados) a 4,9 y 9,8 y reflexiones 2θ ($\pm 0,3$ grados) a 26,7. En ciertas variaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados): 4,9, 9,8 y 26,7.

[0082] En algunas variaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende al menos una o más, o al menos dos o más de las reflexiones 2θ a 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,4$ grados). En algunas variaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende al menos una o más, o al menos dos o más de las reflexiones 2θ a 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,3$ grados). En ciertas variaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende al menos una o más, o al menos dos o más de las reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados): 4,9, 9,8 y 26,7.

[0083] En otras realizaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados): 15,0 y 18,0. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados) a 4,9, 9,8, 15,0 y 18,0, y reflexiones 2θ ($\pm 0,4$ grados) a 26,7. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados) a 4,9, 9,8, 15,0 y 18,0, y reflexiones 2θ ($\pm 0,3$ grados) a 26,7. En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados) a 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 y 26,7.

[0084] En otras realizaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende al menos tres o más, al menos cuatro o más, o cada una de las reflexiones 2θ a 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados), 15,0 ($\pm 0,2$ grados), 18,0 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,4$ grados). En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende al menos tres o más, al menos cuatro o más, o cada una de las reflexiones 2θ a 4,9 ($\pm 0,2$ grados), 9,8 ($\pm 0,2$ grados), 15,0 ($\pm 0,2$ grados), 18,0 ($\pm 0,2$ grados) y 26,7 ($\pm 0,3$ grados). En algunas realizaciones, el polimorfo Forma 7 se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X (DPRX) que comprende al menos tres o más, al menos cuatro o más, o cada una de las reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados) a 4,9, 9,8, 15,0, 18,0 y 26,7.

[0085] Cuando se describen las reflexiones 2θ en el patrón de difracción de rayos X (por ejemplo, de Forma 7), debe entenderse que $\pm 0,2$ grados, $\pm 0,3$ grados y $\pm 0,4$ grados también pueden expresarse como “ 2θ de más o menos 0,2 grados”, “ 2θ de más o menos 0,3 grados” y “ 2θ de más o menos 0,4 grados”, respectivamente.

[0086] En otras realizaciones, el polimorfo Forma 7 es un hidrato variable de una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I. Un hidrato variable puede tener diferentes contenidos de agua. Por ejemplo, en una realización, el polimorfo Forma 7 es un polimorfo de una sal de bismesilato que tiene entre 1,8 % y 10 % de agua. Diversos factores pueden afectar el contenido de agua del polimorfo Forma 7, incluyendo, por ejemplo, las condiciones de humedad relativa por las cuales se caracteriza el polimorfo Forma 7.

[0087] En algunas variaciones, el polimorfo Forma 7 también se caracteriza por o tiene un patrón de DPRX sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 1C o en la FIG. 1D. Sin embargo, debe entenderse que las intensidades relativas y las asignaciones de los picos de las formas polimórficas representadas en las figuras pueden variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la

preparación de muestras, el montaje, el instrumento, el procedimiento analítico y los ajustes utilizados para obtener el espectro. De esta manera, el pico observado en las figuras y las asignaciones enumeradas en el presente documento (que incluyen las FIGS. **1C** y **1D** del polimorfo Forma 7) tienen por objeto abarcar las variaciones de 2θ de más o menos 0,2 grados. Además, en ciertos casos, el patrón de DPRX del polimorfo Forma 7 puede depender de la humedad o variar sobre la base de la humedad relativa por la cual se caracteriza la Forma 7. Por ejemplo, la DPRX en la FIG. **1D** se obtuvo a 25 °C y a 53 % de humedad relativa (HR).

[0088] En algunas realizaciones, la frase “sustancialmente como el que se muestra en” cuando se refiere a un patrón de difracción de polvo con rayos X significa que abarca un patrón que no necesariamente es idéntico a los representados en el presente documento pero que está dentro de los límites del error experimental o las desviaciones, cuando es considerado por un experto en la técnica.

[0089] En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 99% de la composición (por ejemplo, la composición farmacéutica) es Forma 3 según se describió anteriormente, Forma 7 según se describió anteriormente, o una mezcla de ambas. En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 % o aproximadamente el 99 % de la composición farmacéutica es Forma 3 según se describió anteriormente.

[0090] En otras realizaciones, menos de aproximadamente el 50 %, menos de aproximadamente el 40 %, menos de aproximadamente el 30 %, menos de

aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 2 % o aproximadamente el 1 % del compuesto de la Fórmula I presente en la composición farmacéutica del compuesto de la Fórmula I no es el polimorfo Forma 3 según se describió anteriormente, la Forma 7 según se describió anteriormente, o una mezcla de ambos. En ciertas realizaciones, menos de aproximadamente el 50 %, menos de aproximadamente el 40 %, menos de aproximadamente el 30 %, menos de aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 4 %, aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 2 % o aproximadamente el 1 % del compuesto de la Fórmula I presente en la composición farmacéutica no es el polimorfo Forma 3 según se describió anteriormente.

[0091] En ciertos aspectos, se proporciona una composición farmacéutica estable que comprende al menos un polimorfo de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica estable que comprende un polimorfo de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una variación, se proporciona una composición farmacéutica estable que comprende la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0092] El término “estable” se refiere a una composición farmacéutica que permanece sustancialmente sin cambios o sustancialmente inalterada en circunstancias de fabricación y almacenamiento durante un período de tiempo bajo condiciones específicas. En un aspecto, la composición farmacéutica permanece sustancialmente sin cambios o inalterada cuando se mantiene a una temperatura de aprox. 65 °C o menos, aprox. 60 °C o menos, aprox. 50 °C, aprox. 40 °C, aprox. 30 °C o menos, aprox. 25 °C o menos, aprox. 15 °C o menos, aprox.

5 °C o menos, durante al menos una semana, al menos dos semanas, al menos tres semanas o al menos cuatro semanas. Por ejemplo, en una variación, una composición farmacéutica estable permanece sustancialmente sin cambios o inalterada (química y/o físicamente) cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C, 25 °C o 5 °C, con valores de humedad relativa de 75 % o 60 % durante al menos una o dos o tres o cuatro semanas.

[0093] La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser cristalina o no cristalina o puede presentar un orden de corto alcance como en un sólido semicristalino. La cristalinidad de la sal, o un hidrato de la misma, en las composiciones (por ejemplo, las composiciones farmacéuticas y las formulaciones) puede depender del método de formulación y procesamiento (por ejemplo, la incorporación de la sal, o un hidrato de la misma, mediante secado por atomización y/o granulación por vía seca).

Sal cristalina

[0094] En algunas realizaciones de las composiciones (incluyendo, a modo enunciativo, las composiciones farmacéuticas), los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es cristalina. En una variación de la realización, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser: (i) una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o (ii) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; (iii) una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I; o (iv) una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, donde la sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato de la misma, en cada variación es cristalina. Por ejemplo, una sal cristalina como se describe en las realizaciones anteriores puede estar presente en un comprimido preparado formulando el polimorfo Forma 3 como un granulado.

[0095] El término “cristalina”, en una variación, se refiere a una fase sólida en la cual el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y ofrece un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. El término “cristalina”, en otra variación, también puede referirse a un estado en el cual el material muestra un orden de largo alcance a nivel molecular y ofrece un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calienten lo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden (punto de fusión).

[0096] En ciertas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es sustancialmente cristalina. En una variación de la realización anterior, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser: (i) una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o (ii) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; (iii) una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I; o (iv) una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, donde la sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato de la misma, en cada variación de la composición es sustancialmente cristalina.

[0097] En algunas realizaciones, un compuesto (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma) que es sustancialmente cristalino tiene más del 50 %, o más del 55 %, o más del 60 %, o más del 65 %, o más del 70 %, o más del 75 %, o más del 80 %, o más del 85 %, o más del 90 %, o más del 95 %, o más del 99 % del compuesto (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma) presente en una composición en forma cristalina. En otras realizaciones, un compuesto (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma) que es sustancialmente cristalino tiene no más del 20 %, o no más del 10 %, o no más del 5 %, o no más de aproximadamente el 2 % del compuesto en forma no cristalina. En otras realizaciones, un compuesto (por ejemplo, una sal farmacéuticamente

aceptable o un hidrato de la misma) que es sustancialmente cristalino tiene no más del 20 %, o no más del 10 %, o no más del 5 % o no más de aproximadamente el 2 % del compuesto en forma amorfa.

No cristalina

[0098] En otras realizaciones de las composiciones (incluyendo, a modo enunciativo, las composiciones farmacéuticas), los métodos de elaboración y uso de dichas composiciones, los kits, las presentaciones farmacéuticas y los artículos manufacturados proporcionados en el presente documento, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I es no cristalina. En una variación de la realización anterior, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I puede ser: (i) una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I; o (ii) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, donde la sal farmacéuticamente aceptable en cada variación es cristalina. Por ejemplo, una sal no cristalina como se describió en las realizaciones anteriores puede estar presente en un polvo atomizado preparado a partir de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma.

[0099] El término “no cristalina” se refiere a un estado en el cual el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular. Un experto en la técnica reconocería que dichos materiales normalmente no muestran picos agudos en sus patrones de difracción de rayos X.

[0100] En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o un hidrato de la misma (que incluye, por ejemplo, una sal de bismesilato de la Fórmula IA) formulada como una formulación de dispersión sólida (según se discute en mayor detalle más adelante) es sustancialmente no cristalina. En algunas realizaciones, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, que es sustancialmente no cristalino tiene más del 50 %, o más del 55 %, o más del 60 %, o más del 65 %, o más del 70 %, o más del 75 %, o más del 80 %, o más del 85 %, o más del 90 %, o más del 95 %, o más del 99 % del compuesto, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en una composición en forma no cristalina. En otras realizaciones, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, que es sustancialmente no cristalino tiene no más del 20 % de cristalinidad, o no más del 10 % de cristalinidad, o no más del 5 % de cristalinidad, o no más de aproximadamente el 2 % de cristalinidad.

Amorfa

[0101] En algunas realizaciones de la composición farmacéutica, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, puede ser amorfa. En ciertas realizaciones, la sal de bismesilato de la Fórmula IA puede ser amorfa.

[0102] El término “amorfa” se refiere a un estado en el que el material carece de orden (por ejemplo, orden de largo alcance) a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, dichos materiales no ofrecen patrones de difracción de rayos X distintivos y, si bien muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Al calentarse, se produce un cambio de las propiedades de un sólido a las propiedades de un líquido que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden (por ejemplo, la transición vítrea).

[0103] Por ejemplo, en una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I o un hidrato de la misma (que incluye, por ejemplo, una sal de bismesilato de la Fórmula IA) formulada como una formulación de dispersión sólida (según se discute en mayor detalle más adelante) es sustancialmente amorfa. En algunas realizaciones, un compuesto que es sustancialmente amorfo tiene más del 50 %, o más del 55 %, o más del 60 %, o más del 65 %, o más del 70 %, o más del 75 %, o más del 80 %, o más del 85 %, o más del 90 %, o más del 95 %, o más del 99 % del compuesto presente en una

composición en forma amorfa. En otras realizaciones, un compuesto que es sustancialmente amorfo tiene no más del 20 % de cristalinidad, o no más del 10 % de cristalinidad, o no más del 5 % de cristalinidad, o no más de aproximadamente el 2 % de cristalinidad.

Compuestos deuterados

[0104] Cualquier fórmula o estructura proporcionada en el presente documento, incluyendo un compuesto de la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (que incluyen, por ejemplo, las sales de monomesilato y de bismesilato), o un hidrato de las mismas, también se contempla como una forma isotópicamente marcada de los compuestos, o las sales, o los hidratos de las mismas. De esta manera, aunque se proporcionan las formas de compuestos sin marcar, se entiende que la presente divulgación contempla compuestos isotópicamente marcados, a pesar de que dichos isótopos no estén explícitamente representados. Los compuestos isotópicamente marcados, o las sales, o los hidratos de las mismas tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, salvo que uno o más átomos sean reemplazados por un átomo que tiene un número másico o de masa atómica seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, a modo enunciativo, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, a modo enunciativo, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N y ^{35}S , pueden incorporarse a un compuesto de la Fórmula I, que incluye una sal (por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. Los diversos compuestos isotópicamente marcados, o las sales, o los hidratos de las mismas, de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos a los cuales se incorporan isótopos radiactivos como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente o las sales de los mismos pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacciones, técnicas de detección o diagnóstico

por imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (TEP) o la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) que incluyen ensayos de distribución de fármacos o sustratos en los tejidos o en el tratamiento radiactivo de los sujetos.

[0105] La divulgación también incluye un compuesto de la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (que incluyen, por ejemplo, las sales de monomesilato y de bismesilato), o un hidrato de las mismas, en el que de 1 a n hidrógenos ligados a un átomo de carbono es/son sustituido/s por deuterio, en el que n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos pueden presentar mayor resistencia al metabolismo y por lo tanto son útiles para aumentar la semivida de un compuesto de la Fórmula I, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o los hidratos de las mismas (que incluyen una sal de bismesilato de las Fórmulas IA o IB, o un hidrato de la misma, o un bismesilato hidratado de las Fórmulas IC o ID) cuando se administran a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, *Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism*, Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984). Estos compuestos son sintetizados por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el empleo de materias primas en las que uno o más hidrógenos fueron reemplazados por deuterio.

[0106] Los compuestos terapéuticos de la divulgación que son deuterados o sustituidos por deuterio (incluyendo sus sales o hidratos) pueden tener mejores propiedades de biotransformación y farmacocinética en relación con la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados como el deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo*, menor dosis requerida y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para los estudios TEP o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación y sus profármacos generalmente pueden prepararse siguiendo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones que se

describen más adelante mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de la Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo (que incluyen, por ejemplo, las sales de monomesilato y de bismesilato), o hidratos de las mismas.

[0107] La concentración de un isótopo más pesado de esas características, específicamente el deuterio, puede ser definida por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, cualquier átomo no específicamente designado como un isótopo en particular tiene por objeto representar cualquier isótopo estable de ese átomo. Salvo que se indique lo contrario, cuando una posición está específicamente designada como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en la composición isotópica de su abundancia natural. Por lo tanto, en los compuestos de la presente divulgación o las sales de los mismos, cualquier átomo específicamente designado como un deuterio (D) tiene por objeto representar deuterio.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

[0108] El término “excipiente” se refiere a los diluyentes, los disgregantes, los inhibidores de precipitación, los tensioactivos, los deslizantes, los aglutinantes, los lubricantes, y otros excipientes y vehículos con los cuales se administra el compuesto. Los excipientes están descriptos generalmente en el presente documento y también en *Remington’s Pharmaceutical Sciences* de E.W. Martin. Entre los ejemplos de excipientes, se encuentran, a modo enunciativo, monoestearato de aluminio, estearato de aluminio, carboximetilcelulosa, sodio de carboximetilcelulosa, crospovidona, isostearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxistearato de hidroxioctacosanil, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 407, povidona, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal,

silicona, adhesivo de silicona 4102 y emulsión de silicona. En algunas realizaciones, las composiciones (por ejemplo, las composiciones farmacéuticas) proporcionadas en el presente documento comprenden excipientes seleccionados de monoestearato de aluminio, estearato de aluminio, carboximetilcelulosa, sodio de carboximetilcelulosa, crospovidona, isoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxiestearato de hidroxioctacosanil, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina, poloxámero 124, poloxámero 181, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 407, povidona, dióxido de silicio y dióxido de silicio coloidal. Sin embargo, debe entenderse que los excipientes seleccionados para las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación y las cantidades de dichos excipientes en la composición pueden variar dependiendo del método de formulación y procesamiento (por ejemplo, la incorporación mediante secado por atomización o granulación por vía seca).

[0109] El término “diluyente” generalmente se refiere a una sustancia que se utiliza para diluir el compuesto de interés antes de la entrega. Los diluyentes también pueden servir para estabilizar los compuestos. Los ejemplos de diluyentes pueden incluir almidón, sacáridos, disacáridos, sacarosa, lactosa, polisacáridos, celulosa, éteres de celulosa, hidroxipropilcelulosa, alcoholes de azúcar, xilitol, sorbitol, maltitol, celulosa microcristalina, carbonato de sodio o calcio, lactosa, monohidrato de lactosa, fosfato dicálcico, celulosa, azúcares compresibles, fosfato dibásico de calcio dihidratado, manitol y fosfato de calcio tribásico.

[0110] El término “disgregante” generalmente se refiere a una sustancia que, al agregarse a una preparación sólida, facilita su ruptura o desintegración después de la administración y permite la liberación de un principio activo tan eficientemente como sea posible para su rápida disolución. Los ejemplos de disgregantes pueden incluir almidón de maíz, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, celulosa microcristalina, almidón de maíz

modificado, almidón carboximetil sódico, povidona, almidón pregelatinizado y ácido algínico.

[0111] El término “inhibidor de precipitación” generalmente se refiere a una sustancia que previene o inhibe la precipitación del agente activo de una solución sobresaturada. Un ejemplo de un inhibidor de precipitación es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

[0112] El término “tensioactivo” generalmente se refiere a una sustancia que disminuye la tensión superficial entre un líquido y un sólido, y podría mejorar la humectación o la solubilidad del agente activo. Los ejemplos de tensioactivos incluyen poloxámero y laurilsulfato sódico.

[0113] El término “deslizante” generalmente se refiere a sustancias utilizadas en las formulaciones de comprimidos y cápsulas para mejorar las propiedades de flujo durante la compresión del comprimido y para producir un efecto antiaglomerante. Los ejemplos de deslizantes pueden incluir dióxido de silicio coloidal, talco, sílice pirogénica, almidón, derivados del almidón y bentonita.

[0114] El término “aglutinante” generalmente se refiere a cualquier sustancia farmacéuticamente aceptable (tal como cualquier película farmacéuticamente aceptable) que puede utilizarse para unir los componentes activos e inertes del excipiente para mantener las porciones cohesivas y las porciones separadas. Los ejemplos de aglutinantes pueden incluir hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, copovidona y celulosa etílica.

[0115] El término “lubricante” generalmente se refiere a una sustancia que se agrega a una mezcla de polvo para evitar que la masa de polvo compactado se adhiera al equipo durante el proceso de compresión o encapsulación. Un lubricante puede ayudar a la expulsión del comprimido de los troqueles y puede mejorar el flujo del polvo. Los ejemplos de lubricantes pueden incluir estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice, grasas, estearato de calcio, polietilenglicol,

fumarato estearil de sodio o talco, y solubilizantes, tales como ácidos grasos que incluyen ácido láurico, ácido oleico y ácido graso C_8/C_{10} .

[0116] En ciertos aspectos, se proporciona una composición que comprende al menos un agente activo (que incluye, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma) y uno o más de los siguientes puntos (a)-(g):

- a) al menos un diluyente;
- b) al menos un disgregante;
- c) al menos un inhibidor de precipitación;
- d) al menos un tensioactivo;
- e) al menos un deslizante;
- f) al menos un lubricante; y
- g) al menos un aglutinante.

Debe entenderse que un excipiente farmacéuticamente aceptable puede caracterizarse por dos o más de las categorías establecidas en los puntos (a)-(g). Por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa puede caracterizarse como un inhibidor de precipitación y un aglutinante.

[0117] En una variación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un agente activo (que incluye, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma) y uno o más de los siguientes puntos (a)-(f):

- a) al menos un diluyente;
- b) al menos un disgregante;

- c) al menos un inhibidor de precipitación;
- d) al menos un tensioactivo;
- e) al menos un deslizante; y
- f) al menos un lubricante.

[0118] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos de los puntos (a)-(f) anteriores, o tres de los puntos (a)-(f) anteriores, o cuatro de los puntos (a)-(f) anteriores, o cinco de los puntos (a)-(f) anteriores, o todos los puntos (a)-(f) anteriores.

[0119] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos uno o al menos dos diluyente/s. En una variación, la composición farmacéutica comprende al menos un diluyente. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno o dos diluyente/s. En algunas realizaciones, el diluyente es seleccionado del grupo integrado por manitol, celulosa microcristalina, lactosa, dextrosa, sacarosa, Ludiflash, F-melt, Advantose, GalenIQ y cualesquiera mezclas de los mismos. En una realización, el diluyente es manitol, celulosa microcristalina o una mezcla de ellos. En una variación, la composición farmacéutica comprende uno o más diluyentes, y cualquiera o cualesquiera de los puntos (b)-(f) anteriores.

[0120] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un disgregante. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende sólo un disgregante. En una realización, el disgregante es croscarmelosa sódica. En otra realización, el disgregante es crospovidona. En una variación, la composición farmacéutica comprende uno o más disgregantes, y cualquiera o cualesquiera de los puntos (a), (c)-(f) anteriores.

[0121] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor de precipitación. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un inhibidor de precipitación. En una realización, el

inhibidor de precipitación es hidroxipropilmetilcelulosa. En una variación, la composición farmacéutica comprende al menos un inhibidor de precipitación y al menos un diluyente; por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa y manitol.

[0122] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un tensioactivo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende sólo un tensioactivo. En una realización, el tensioactivo es poloxámero. En otra realización, el tensioactivo es laurilsulfato sódico.

[0123] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un deslizante. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende sólo un deslizante. En una realización, el deslizante es dióxido de silicio coloidal.

[0124] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos un lubricante. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende sólo un lubricante. En una realización, el lubricante es estearato de magnesio.

[0125] Debe entenderse que la composición (por ejemplo, la composición farmacéutica) comprende los excipientes farmacéuticamente aceptables detallados en el presente documento, al igual que si toda y cada combinación de excipiente farmacéuticamente aceptable estuviera específica e individualmente enumerada.

[0126] Por ejemplo, en algunas variaciones, la composición farmacéutica comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y al menos un inhibidor de precipitación. En una variación, la composición farmacéutica comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y al menos un inhibidor de precipitación. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un diluyente. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de mesilato de un compuesto de la

Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un disgregante. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un tensioactivo. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación y al menos un deslizante. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un lubricante. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, al menos un diluyente, y al menos un tensioactivo.

[0127] En cualquiera de las variaciones anteriores, la sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser una sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I; o una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I; o el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7 o una combinación de ambos.

[0128] En algunas realizaciones, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un excipiente adicional. En una variación, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un diluyente. En otra variación, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un disgregante. En otra variación, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un tensioactivo. En otra variación, la composición comprende una sal

farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un deslizante. En otra variación, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un lubricante. En otra variación, la composición comprende una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, al menos un diluyente, y al menos un tensioactivo. En cualquier realización en la que la composición comprende hidroxipropilmetilcelulosa, en una variación la composición comprende una matriz polimérica formada a partir de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, una composición en la que una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, tal como una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, o el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7 o una combinación de ambos, está dispersa dentro de una matriz polimérica que se puede formar a partir de hidroxipropilmetilcelulosa).

[0129] En cualquiera de las variaciones anteriores, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser una sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I; o una sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I; o una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I; o el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7 o una combinación de ambos.

[0130] En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un excipiente adicional. En una variación, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un diluyente. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos

un disgregante. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un tensioactivo. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un deslizante. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un lubricante. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, al menos un diluyente, y al menos un tensioactivo. En cualquiera de las variaciones anteriores, la sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, es el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7 o una combinación de ambos.

[0131] En otras realizaciones, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa y manitol. En otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa y crospovidona. En otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa y poloxámero. En otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal. En otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina. En otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio. Y en otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol y crospovidona. Y en otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I,

hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona y dióxido de silicio coloidal. Y en otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y celulosa microcristalina. Y en otra variación, la composición comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. En cualquier realización en la que la composición comprende hidroxipropilmetilcelulosa, en una variación la composición comprende una matriz polimérica formada a partir de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, una composición en la que una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, tal como una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma [y cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable] está dispersa dentro de una matriz polimérica que se puede formar a partir de hidroxipropilmetilcelulosa).

[0132] Y en otras variaciones, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y manitol. En otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y crospovidona. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y poloxámero. En otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal. En otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina. En otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol y crospovidona. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona y dióxido de silicio coloidal. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y

celulosa microcristalina. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina y estearato de magnesio. Debe entenderse que la Forma 3 es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, que también puede describirse como un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de las Fórmulas IA, IB, IC, ID (donde y es 1) o IE (donde y es 1).

[0133] En ciertas variaciones, la composición comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo integrado por hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y cualesquiera mezclas de ellos. En otra variación, la composición comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional seleccionado del grupo integrado por manitol, crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y cualesquiera mezclas de ellos.

[0134] En cualquiera de las variaciones anteriores, la sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser una sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I; o una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

[0135] En ciertas variaciones, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA (que incluye, por ejemplo, la Forma 3) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo integrado por hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y

cualesquiera mezclas de ellos. En otra variación, la composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA (que incluye, por ejemplo, la Forma 3), hidroxipropilmetilcelulosa y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional seleccionado del grupo integrado por manitol, crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y cualesquiera mezclas de ellos.

[0136] También debe entenderse que los excipientes farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente pueden realizar una o más funciones diferentes en una formulación dada y pueden entrar en una o más clases funcionales de excipientes (por ejemplo, disgregantes, lubricantes, diluyentes).

[0137] Además debe entenderse que, en otras realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender uno o más excipientes adicionales para mejorar el flujo, la compresión, la dureza, el sabor y la performance del comprimido.

Polímeros farmacéuticamente aceptables

[0138] Si bien los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas pueden describirse desde el punto de vista funcional, también pueden describirse estructuralmente. Así, los excipientes farmacéuticamente aceptables en un aspecto son polímeros farmacéuticamente aceptables.

[0139] El presente documento proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y al menos un, al menos dos o al menos tres polímero/s farmacéuticamente aceptable/s. En la realización anterior, la sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser una sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I; o una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

[0140] El término “polímero” se refiere a un compuesto químico o una mezcla de compuestos que consiste/n en la repetición de unidades estructurales, que puede crearse a través de un proceso de polimerización. Los polímeros adecuados útiles en esta invención se describen a lo largo del presente documento. El término “polímero farmacéuticamente aceptable” se refiere a un polímero que no tiene propiedades que provocarían que un médico razonablemente prudente evite administrar el material a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), teniendo en consideración la enfermedad o la afección a tratar y la respectiva vía de administración.

[0141] En ciertas variaciones, la composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I (que incluye, por ejemplo, una sal de monomesilato o de bismesilato), y uno, dos, tres o cuatro polímero/s farmacéuticamente aceptable/s. En una variación, la composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I (que incluye, por ejemplo, una sal de monomesilato o de bismesilato), al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y al menos uno, al menos dos o al menos tres excipiente/s farmacéuticamente aceptable/s adicional/es. En otras variaciones, la composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I (que incluye, por ejemplo, una sal de monomesilato o de bismesilato), uno, dos, tres o cuatro polímero/s farmacéuticamente aceptable/s, y al menos uno, al menos dos o al menos tres excipiente/s farmacéuticamente aceptable/s adicional/es.

[0142] En algunas realizaciones de la composición (por ejemplo, una composición farmacéutica), al menos uno de los polímeros farmacéuticamente aceptables es hidroxipropilmetilcelulosa (también conocido en la técnica como HPMC o con otros nombres comunes como hipromelosa). HPMC se utiliza comúnmente en la técnica como un excipiente farmacéuticamente aceptable en formulaciones de liberación sostenida y también puede utilizarse para

formulaciones de liberación inmediata como se describe en el presente documento.

[0143] Un experto en la técnica debe entender que el agente activo se puede formular para liberación sostenida o para liberación inmediata. Una “formulación de liberación sostenida” es una formulación diseñada para liberar lentamente un agente activo en el sujeto durante un período prolongado de tiempo, mientras que una “formulación de liberación inmediata” es una formulación diseñada para la liberación rápida de un agente activo en el sujeto durante un período corto de tiempo. En algunos casos, la formulación de liberación inmediata puede estar recubierta de manera tal que el agente activo sólo se libere una vez que llegó al objetivo deseado en el sujeto, por ejemplo, el estómago.

[0144] En otra realización de la composición farmacéutica, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, se formula para liberación inmediata. En la realización anterior, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser una sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I; o una sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o una sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I; o una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

[0145] Se observó que el uso de hidroxipropilmetilcelulosa en dicha formulación de liberación inmediata aumenta la biodisponibilidad de la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, administrada al sujeto (por ejemplo, un ser humano) en comparación con una formulación de un compuesto de la Fórmula I sin el uso de hidroxipropilmetilcelulosa. De esta manera, en algunos aspectos, se proporciona un método para aumentar la biodisponibilidad de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, que consiste en administrar a un ser humano en necesidad una composición que comprende (i)

una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y (ii) hidroxipropilmetilcelulosa con el fin de incrementar la biodisponibilidad de la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En una variación, aumenta la biodisponibilidad en el ser humano en comparación con administrar al ser humano una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, en la que no haya hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición es un comprimido.

[0146] En algunas variaciones de los métodos anteriores de aumento de la biodisponibilidad, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I y, en una variación, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I.

[0147] En algunos casos, se observó que la hidroxipropilmetilcelulosa prolonga la sobresaturación de la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I), o un hidrato de la misma. De esta manera, en algunos aspectos, se proporciona un método para prolongar la sobresaturación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, en una composición, que consiste en agregar hidroxipropilmetilcelulosa a una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, con el fin de prolongar la sobresaturación. En una variación, se prolonga la sobresaturación de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato del mismo, en la composición en comparación con una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, en la que no hay hidroxipropilmetilcelulosa.

[0148] En algunas variaciones de los métodos anteriores de prolongación de la sobresaturación, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I y, en una variación, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I. En algunas realizaciones, la sobresaturación se prolonga más de una hora, lo que le da a un compuesto de la Fórmula I una ventana mayor para ser absorbido *in vivo*. En algunas realizaciones, la composición es una solución de alimentación para secado por atomización.

[0149] En otros casos, se observó que la hidroxipropilmetilcelulosa minimizó la cristalización de la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I), o un hidrato de la misma, cuando se la combinó con la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I), o un hidrato de la misma, en una dispersión sólida. De esta manera, en otros aspectos, se proporciona un método para minimizar la cristalización de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, en una composición, que consiste en agregar hidroxipropilmetilcelulosa a una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, con el fin de minimizar la cristalización en comparación con una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, en la que no hay hidroxipropilmetilcelulosa. En una variación, se minimiza la cristalización de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato del mismo, en la composición en comparación con una composición que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, en la que no hay hidroxipropilmetilcelulosa.

[0150] En algunas variaciones de los métodos anteriores para minimizar la cristalización, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula

I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I y, en una variación, la sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I. En algunas realizaciones, se evita la cristalización por más de nueve meses bajo condiciones abiertas de 40 °C y 75 % de HR. En algunas realizaciones, la composición es una solución de alimentación para secado por atomización.

[0151] En una variación de la composición farmacéutica, la sal de bismesilato de la Fórmula IA se formula para liberación inmediata. Si bien comúnmente en la técnica se utiliza hidroxipropilmetilcelulosa para las formulaciones de liberación sostenida, se observó que el uso de hidroxipropilmetilcelulosa en una formulación de liberación inmediata de la sal de bismesilato de la Fórmula IA aumenta la biodisponibilidad de la sal de bismesilato de la Fórmula IA administrada al sujeto en comparación con una formulación sin el uso de hidroxipropilmetilcelulosa. En algunos casos, se observó que hidroxipropilmetilcelulosa prolonga la sobresaturación de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (que incluye, por ejemplo, la sal de monomesilato o de bismesilato). En otros casos, se observó que hidroxipropilmetilcelulosa minimiza la cristalización de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (que incluye, por ejemplo, la sal de monomesilato o de bismesilato) a partir de una solución de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (que incluye, por ejemplo, una sal de monomesilato o de bismesilato del mismo).

[0152] En una variación, al menos uno de los polímeros farmacéuticamente aceptables es cualquier polímero farmacéuticamente aceptable que (a) es capaz de prolongar la sobresaturación de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (que incluye, por ejemplo, la sal de monomesilato o de bismesilato); (b) es capaz de minimizar la cristalización de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (que incluye, por ejemplo, la sal de monomesilato o de bismesilato) a partir de una

solución de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (que incluye, por ejemplo, la sal de monomesilato o de bismesilato); o tanto (a) como (b).

[0153] En algunas realizaciones, además de la sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, la sal de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, e hidroxipropilmetilcelulosa, la composición farmacéutica puede también comprender uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables adicionales. Dichos polímeros adicionales pueden incluir, por ejemplo, copolímeros de bloque y polímeros naturales. Los polímeros adicionales adecuados pueden, por ejemplo, ser seleccionados del grupo integrado por crespovidona, povidona, poloxámero, celulosa microcristalina y combinaciones de ellos.

[0154] En otras realizaciones, además de la sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, la sal de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, hidroxipropilmetilcelulosa y uno o más polímeros adicionales, la composición farmacéutica puede también comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Esos otros excipientes pueden ser seleccionados del grupo integrado por monohidrato de lactosa, manitol, laurilsulfato sódico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y cualesquiera combinaciones de ellos.

[0155] Debe entenderse que la cantidad de componentes individuales (por ejemplo, el agente activo y los excipientes farmacéuticamente aceptables) de la composición farmacéutica puede variar dependiendo de varios factores, que incluyen la presentación farmacéutica (por ejemplo, un comprimido que incorpora el agente activo mediante secado por atomización y/o granulación por vía seca).

[0156] El término “% p/p” tal como se lo utiliza en el presente documento se refiere al peso de un componente basado en el peso total de una composición que comprende el componente. Por ejemplo, si el componente A está presente en una

cantidad de 50 % p/p en una composición de 100 mg, el componente A está presente en una cantidad de 50 mg.

[0157] Según se lo utiliza en el presente documento, “un/o” significa uno o más, salvo que se indique lo contrario.

[0158] El uso del término “aproximadamente” (o “aprox.”) incluye y describe el valor o el parámetro en sí mismo. Por ejemplo, “aprox. x” incluye y describe “x” en sí mismo. En algunas realizaciones, el término “aproximadamente” (o “aprox.”), cuando se utiliza en asociación con una medida o cuando se utiliza para modificar un valor, una unidad, una constante o un rango de valores, se refiere a las variaciones de ± 10 %. Por ejemplo, “aprox. 2:8” en algunas realizaciones incluye 1,8-2,2; 2,7-2,8; 8.

[0159] A continuación, la Tabla A brinda ejemplos de porcentajes de peso de ciertos componentes (por ejemplo, agente activo y excipientes) para su uso en las formulaciones.

Tabla A. Ejemplos de porcentaje de peso de componentes en la formulación de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Componente en la composición	Porcentaje del peso del componente en la composición
Compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la base libre de un compuesto de la Fórmula I, o la sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I, o la sal de bismesilato	De aproximadamente 1 % p/p a aprox. 70 % p/p, o aprox. 1 % p/p a aprox. 60 % p/p, o aprox. 1 % p/p a aprox. 50 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 45 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 40 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 35 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 25 % p/p, o de aprox. 10 % p/p a aprox. 20 % p/p, o de aprox. 30 % p/p y 40 % p/p, o de aprox. 35 % p/p y 40 % p/p; o a aprox. 5 % p/p, a aprox. 10 % p/p, a aprox. 15 % p/p, a aprox. 20 % p/p, a aprox. 25 % p/p, a aprox. 30 % p/p, a aprox. 31 % p/p, a aprox. 32 % p/p, a aprox. 33 % p/p, a aprox. 34 % p/p, a aprox. 35 % p/p, a aprox. 36 % p/p, a aprox. 37 % p/p, a aprox. 38 %

de un compuesto de la Fórmula I), o un hidrato de la misma; o el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7 o una combinación de ellos.	p/p, a aprox. 39 % p/p, a aprox. 40 % p/p, a aprox. 45 % p/p, a aprox. 50 % p/p, a aprox. 60 %, o a aprox. 70 %.
Inhibidor de precipitación (por ejemplo, HPMC)	De aproximadamente 1 % p/p a aprox. 50 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 45 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 40 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 35 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 25 % p/p, o de aprox. 10 % p/p a aprox. 20 % p/p; o a aprox. 1 % p/p, a aprox. 2 % p/p, a aprox. 3 % p/p, a aprox. 4 % p/p, a aprox. 5 % p/p, a aprox. 10 % p/p, a aprox. 15 % p/p, a aprox. 20 % p/p, a aprox. 25 % p/p, a aprox. 26 % p/p, a aprox. 27 % p/p, a aprox. 28 % p/p, a aprox. 29 % p/p, a aprox. 30 % p/p, a aprox. 35 % p/p, a aprox. 40 % p/p, a aprox. 45 % p/p, o a aprox. 50 % p/p.
Diluyente (por ejemplo, manitol o celulosa microcristalina)	De aproximadamente 1 % p/p a aprox. 50 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 45 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 40 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 35 % p/p, o de aprox. 5 % p/p a aprox. 25 % p/p, o de aprox. 10 % p/p a aprox. 20 % p/p, o de aprox. 20 % p/p a aprox. 30 % p/p, o de aprox. 25 % p/p a aprox. 30 % p/p, o de aprox. 25 % p/p y 35 % p/p, o de aprox. 25 % p/p y 40 % p/p; o a aprox. 5 % p/p, a aprox. 10 % p/p, a aprox. 15 % p/p, a aprox. 20 % p/p, a aprox. 21 % p/p, a aprox. 22 % p/p, a aprox. 23 % p/p, a aprox. 24 % p/p, a aprox. 25 % p/p, a aprox. 28 % p/p, a aprox. 30 % p/p, a aprox. 35 % p/p, a aprox. 40 % p/p, a aprox. 45 % p/p, o a aprox. 50 % p/p.
Disgregante (por ejemplo, crospovidona)	De aproximadamente 1 % p/p a aprox. 25 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 10 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 5 % p/p; o a aprox. 2 % p/p, a aprox. 3 % p/p, a aprox. 4 % p/p, a aprox. 5 % p/p, a aprox. 10 % p/p, a aprox. 15 % p/p, a aprox. 20 % p/p, o a

	aprox. 25 % p/p.
Tensioactivo (por ejemplo, poloxámero)	De aproximadamente 1 % p/p a aprox. 25 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 10 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 5 % p/p; o a aprox. 2 % p/p, a aprox. 3 % p/p, a aprox. 4 % p/p, a aprox. 5 % p/p, a aprox. 10 % p/p, a aprox. 15 % p/p, a aprox. 20 % p/p, o a aprox. 25 % p/p.
Deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal)	De aproximadamente 0,1 % p/p a aprox. 10 % p/p, o de aprox. 0,1 % p/p a aprox. 5 % p/p, o de aprox. 0,5 % p/p a aprox. 1 % p/p, o de aprox. 0,5 % p/p a aprox. 10 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 25 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 10 % p/p, o de aprox. 1 % p/p a aprox. 5 % p/p; o a aprox. 1 % p/p, a aprox. 1,25 % p/p, a aprox. 1,5 % p/p, a aprox. 2 % p/p, a aprox. 3 % p/p, a aprox. 4 % p/p, a aprox. 5 % p/p, a aprox. 10 % p/p, a aprox. 15 % p/p, a aprox. 20 % p/p, o a aprox. 25 % p/p.
Lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio)	De aproximadamente 0,1 % p/p a aprox. 10 % p/p, o de aprox. 0,1 % p/p a aprox. 5 % p/p, o de aprox. 0,5 % p/p a aprox. 1 % p/p; o a aprox. 0,1 % p/p, a aprox. 0,5 % p/p, a aprox. 0,75 % p/p, a aprox. 1 % p/p, a aprox. 1,25 % p/p, a aprox. 1,5 % p/p, a aprox. 2 % p/p, a aprox. 3 % p/p, a aprox. 4 % p/p, o a aprox. 5 % p/p.

[0160] Se entiende que los componentes de las composiciones farmacéuticas proporcionadas pueden estar presentes en cantidades que producen una o más propiedades ventajosas según lo descrito en la presente divulgación. En una variación, las cantidades son como las descritas en la Tabla A. Así, las composiciones farmacéuticas descritas pueden comprender los componentes de la formulación en un porcentaje de peso detallado en el presente documento, al igual que si toda y cada combinación de componente y porcentaje de peso estuviera específica e individualmente enumerada.

[0161] Por ejemplo, en algunas variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una

sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 8 % p/p a 13 % p/p de uno o más disgregantes, aproximadamente 3 % p/p de uno o más tensioactivos, y aproximadamente 19 % p/p a 28 % p/p de uno o más diluyentes. En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, sal de monomesilato o de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I, de aproximadamente 8 % p/p a 13 % p/p de uno o más disgregantes, aproximadamente 3 % p/p de uno o más tensioactivos, y aproximadamente 19 % p/p a 28 % p/p de uno o más diluyentes.

[0162] En algunas variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de aproximadamente 20 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de manitol. En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa y de aproximadamente 20 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de manitol.

[0163] En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona. En otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de

hidroxipropilmetilcelulosa y de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona.

[0164] En otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p de poloxámero. En otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa y de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p de poloxámero.

[0165] Y en otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal. En otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa y de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal.

[0166] Y en otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de aproximadamente 1 % p/p a

aproximadamente 5 % p/p de celulosa microcristalina. En otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa y de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p de celulosa microcristalina.

[0167] Y en otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, y de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de estearato de magnesio. En otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa y de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de estearato de magnesio.

[0168] Y en otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 20 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de manitol, y de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 20 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de manitol y de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona.

[0169] Y en otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 20 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de manitol, de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona, y de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 20 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de manitol, de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona y de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal.

[0170] Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 20 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de manitol, de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona, de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal, y de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p de celulosa microcristalina. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente 20 % p/p a aproximadamente 30 % p/p de manitol, de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona, de aproximadamente 0,1 % p/p a

aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal y de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p de celulosa microcristalina.

[0171] Y en otras variaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona, de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal, de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p de celulosa microcristalina, y de aproximadamente 0,5 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de estearato de magnesio. Y en otra variación, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 30 % p/p a aproximadamente 45 % p/p de la Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA), de aproximadamente 10 % p/p a 30 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, de aproximadamente 5 % p/p a aproximadamente 15 % p/p de crospovidona, de aproximadamente 0,1 % p/p a aproximadamente 2 % p/p de dióxido de silicio coloidal, de aproximadamente 1 % p/p a aproximadamente 5 % p/p de celulosa microcristalina, y de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % de estearato de magnesio.

[0172] En ciertas variaciones de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la sal de mesilato, o un hidrato de la misma, comprende un catión del compuesto de la Fórmula I y un anión de mesilato, donde el anión de mesilato y el catión de un compuesto de la Fórmula I están presentes en una relación molar entre el anión de mesilato y el catión de un compuesto de la Fórmula I:

- (i) de al menos 1:1, o entre 1:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 2,5:1, entre 1,9:1 y 2,4:1, entre 2:1 y 3,3:1, entre 2:1 y 3:1, o entre 2:1 y

2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aproximadamente 2,3:1, o aproximadamente 2,4:1; o

(ii) mayor a 1:1 y menor a 2:1; o

(iii) mayor a 2:1.

[0173] En otras variaciones de cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la sal de mesilato es una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En una variación, la sal de mesilato es una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I. También debe entenderse que, en cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la sal de bismesilato puede ser representada por las Fórmulas IA, IB, IC, ID o IE tal como se describió anteriormente. También debe entenderse que, en cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores, la sal de bismesilato puede ser representada por las Fórmulas IA, IB, IC, ID o IE tal como se describió anteriormente.

Comprimidos

[0174] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación normalmente se administran por vía oral. La administración puede ser por medio de cápsulas, comprimidos o similares. En algunas realizaciones, la composición proporcionada en el presente documento es un comprimido.

Granulación por vía seca

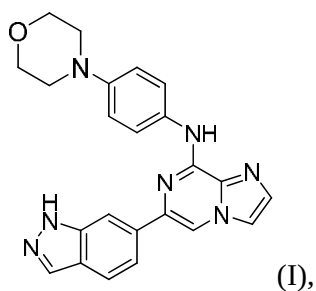
[0175] En algunas realizaciones, la composición es un comprimido preparado mediante una formulación de granulación seca (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un hidrato de la misma como un granulado). Tal como se utiliza en el presente documento, “formulación de granulación seca” se refiere a una formulación preparada mediante un proceso de granulación por vía seca. “Granulación por vía seca” (también conocida como “granulación seca”)

generalmente se refiere al proceso de formación de gránulos sin utilizar una solución líquida. “Granulado” se refiere a un producto obtenido de la granulación por vía seca. En una variación, se proporciona un comprimido de granulación seca. Un comprimido formado mediante granulación por vía seca y compresión se denomina en el presente documento como “comprimido de granulación seca”.

[0176] En algunas variaciones, el comprimido se prepara granulando por vía seca una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, para formar un granulado, y comprimiendo dicho granulado. En ciertas variaciones, el comprimido se prepara granulando por vía seca una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I para formar un granulado, y comprimiendo dicho granulado. En una variación, el comprimido se prepara granulando por vía seca el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, para formar un granulado, y comprimiendo dicho granulado.

[0177] En algunos aspectos, el presente documento proporciona un comprimido, que comprende:

- (i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma, y

- (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0178] En ciertos aspectos, el presente documento proporciona un comprimido que comprende: (i) la Forma 3, que es un polimorfo de una sal de

bismesilato monohidratada de la Fórmula I, y (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0179] En una variación, el polimorfo de la sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, la Forma 3) se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1. En otra variación, el polimorfo de la sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a 7,7, 12,9, 17,7 y 18,1. En otras variaciones, el polimorfo de la sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1. Y en otras variaciones, el polimorfo de la sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende al menos tres o más, al menos cuatro o más, o al menos cinco o más de las reflexiones 2θ ($\pm 0,2$ grados): 7,7, 12,9, 13,8, 16,9, 17,7, 18,1, 22,9 y 26,1. Cuando se describen las reflexiones 2θ en el patrón de difracción de rayos X (por ejemplo, del polimorfo Forma 3, también conocido en el presente documento como “Forma 3” o “Forma III”), debe entenderse que $\pm 0,2^\circ$ también puede expresarse como “ 2θ de más o menos 0,2 grados”.

[0180] En una variación, el polimorfo de la sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, la Forma 3) se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 1A. En otra variación, el polimorfo de la sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, la Forma 3) se caracteriza por o tiene un patrón de difracción de rayos X sustancialmente como el que se muestra en la FIG. 1B. Y en otra variación, el polimorfo de la sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, la Forma 3) se caracteriza por una celda unitaria determinada por la cristalografía de rayos X del cristal, de las siguientes dimensiones: $a = 8,7831(6) \text{ \AA}$; $b = 11,8484(8) \text{ \AA}$; $c = 14,2485(10) \text{ \AA}$; $\alpha = 98,108(6)^\circ$; $\beta = 100,955(6)^\circ$; y $\gamma = 98,861(6)^\circ$.

[0181] En ciertas realizaciones del comprimido, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación. En una variación, el inhibidor de precipitación es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En otra variación, el inhibidor de precipitación es copovidona.

[0182] En otra realización, el comprimido además comprende al menos un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un tensioactivo, un deslizante o un lubricante, o cualesquiera combinaciones de ellos. Por ejemplo, cualesquiera diluyentes, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos, deslizantes o lubricantes adecuados descritos en el presente documento pueden estar presentes en el comprimido. En ciertas variaciones, el comprimido comprende al menos un diluyente. En una variación, el diluyente es manitol. En otras variaciones, el comprimido además comprende uno o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

[0183] De esta manera, en algunas variaciones, el comprimido comprende (i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y (ii) hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas variaciones, el comprimido comprende (i) una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I y (ii) hidroxipropilmetilcelulosa. En una variación, el comprimido comprende (i) el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, y (ii) hidroxipropilmetilcelulosa.

[0184] En otras variaciones, el comprimido comprende (i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, (ii) hidroxipropilmetilcelulosa, y (iii) manitol. En ciertas variaciones, el comprimido comprende (i) una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, (ii) hidroxipropilmetilcelulosa y (iii) manitol. En una variación, el comprimido comprende (i) el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, (ii) hidroxipropilmetilcelulosa, y (iii) manitol.

[0185] En otras variaciones, el comprimido comprende (i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; (ii) hidroxipropilmetilcelulosa; (iii) manitol; y (iv) uno o más, dos o más, tres o más o cuatro o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina, o los cinco. En ciertas variaciones, el comprimido comprende (i) una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; (ii) hidroxipropilmetilcelulosa; (iii) manitol; y (iv) uno o más, dos o más, tres o más o cuatro o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina, o los cinco. En una variación, el comprimido comprende (i) la Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; (ii) hidroxipropilmetilcelulosa; (iii) manitol; y (iv) uno o más, dos o más, tres o más o cuatro o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina, o los cinco.

[0186] Un experto en la técnica además reconocería que las cantidades de los componentes utilizados en la formulación pueden variar según el método y la técnica utilizados.

[0187] En ciertas variaciones, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y al menos un inhibidor de precipitación. En una variación, el inhibidor de precipitación es hidroxipropilmetilcelulosa.

[0188] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un

compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, que comprende al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un diluyente.

[0189] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un disgregante.

[0190] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un tensioactivo.

[0191] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un deslizante.

[0192] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la sal de monomesilato o de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un lubricante.

[0193] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o

una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, al menos un inhibidor de precipitación, al menos un diluyente, y al menos un tensioactivo.

[0194] En cualquiera de las realizaciones anteriores del comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado, la sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I. En una variación, la sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I.

[0195] En otras variaciones, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende el polimorfo Forma 3, al menos un inhibidor de precipitación, al menos un diluyente y al menos un tensioactivo.

[0196] En otras variaciones, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y manitol.

[0197] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y crospovidona.

[0198] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y poloxámero.

[0199] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y dióxido de silicio coloidal.

[0200] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina.

[0201] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa y estearato de magnesio.

[0202] Y en otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol y crospovidona.

[0203] Y en otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona y dióxido de silicio coloidal.

[0204] Y en otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un

granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y celulosa microcristalina.

[0205] Y en otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

[0206] En ciertas variaciones, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo integrado por hidroxipropilmetilcelulosa, manitol, crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y cualesquiera mezclas de ellos.

[0207] Y en otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) que comprende la Forma 3, hidroxipropilmetilcelulosa, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional seleccionado del grupo integrado por manitol, crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y cualesquiera mezclas de ellos.

[0208] En cualquiera de las variaciones anteriores, debe entenderse que la Forma 3 es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I (o un polimorfo de un monohidrato de una sal de bismesilato de las Fórmulas IA o IB).

[0209] Debe entenderse que el porcentaje de peso de los componentes del comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado puede ser como se proporcionó en la Tabla A anterior, al igual que si toda y cada combinación de excipiente farmacéuticamente aceptable estuviera específica e individualmente enumerada.

[0210] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación que son preparadas mediante granulación por vía seca (por ejemplo,, un comprimido preparado formulando un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma como un granulado) pueden comprender, en algunas realizaciones, una sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas realizaciones, una sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas realizaciones, una sal de bismesilato de la Fórmula IA, o un hidrato de la misma, que incluye sales cristalinas, no cristalinas o amorfas; o en una realización, el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7 o una mezcla de ambos, que son polimorfos de una sal de bismesilato de la Fórmula IA.

[0211] En ciertos aspectos, el presente documento proporciona métodos de fabricación de un comprimido, que consisten en:

a) granulación por vía seca: (i) una sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, una sal de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I o un hidrato de la misma, y (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar un granulado; y

b) compresión del granulado para formar el comprimido.

[0212] Un experto en la técnica reconocería los métodos y técnicas adecuados para preparar un comprimido mediante granulación por vía seca. Los ejemplos de métodos y técnicas para preparar polvos para compresión en forma de

comprimidos incluyen la granulación por vía seca o la granulación por vía húmeda. “Granulación por vía húmeda” generalmente se refiere al proceso de agregar una solución líquida a los polvos para que granulen.

[0213] En algunas realizaciones, los comprimidos que se proporcionan en el presente documento son preparados mediante granulación por vía seca. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, una sal de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I o un hidrato de la misma, y los excipientes farmacéuticamente aceptables se mezclan, se trituran y se comprimen para formar un comprimido, que puede recubrirse y envasarse. En ciertas realizaciones, la sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, la sal de monomesilato o de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I y los excipientes farmacéuticamente aceptables se mezclan, se granulan por vía seca, se trituran y se comprimen para formar un comprimido, que puede recubrirse y envasarse. En el Ejemplo B1 a continuación, se describe un ejemplo de proceso de fabricación para la preparación de un comprimido de la sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I mediante granulación por vía seca. En ciertas variaciones, la granulación por vía seca utiliza compactación por rodillos.

[0214] En ciertas realizaciones, los comprimidos que se proporcionan en el presente documento (por ejemplo, un comprimido que comprende una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I) se preparan a partir de un granulado con un tamaño medio de partícula de entre 200 μm y 400 μm o entre 250 μm y 350 μm , lo que puede ser beneficioso para la producción de comprimidos. En ciertas realizaciones, los comprimidos aquí proporcionados están formulados con un granulado que tiene un Flodex de entre 10 nm y 20 nm, o entre 10 nm y 15 nm, lo que puede ser beneficioso para la producción de comprimidos. En ciertas realizaciones, los comprimidos proporcionados en el presente documento están formulados con un granulado que tiene una densidad aparente de entre 0,4 g/mL y 0,7 g/mL, o entre 0,5 g/mL y aproximadamente 0,6 g/mL, lo que puede ser beneficioso para la producción de comprimidos. En ciertas realizaciones, los

comprimidos aquí proporcionados están formulados con un granulado que tiene una densidad de compactación de entre 0,5 g/mL y 0,9 g/mL, o entre 0,6 g/mL y 0,8 g/mL, lo que puede ser beneficioso para la producción de comprimidos.

[0215] El presente documento también proporciona un comprimido (por ejemplo, un comprimido de granulación seca) producido de acuerdo con cualquiera de los métodos anteriores.

Secado por atomización

[0216] En algunas variaciones, el comprimido se prepara secando por atomización un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, para formar una dispersión sólida que se granula por vía seca. En otras variaciones, el comprimido se prepara secando por atomización un compuesto de la Fórmula I y ácido metansulfónico para formar una dispersión sólida que se granula por vía seca. En ciertas variaciones, el comprimido se prepara secando por atomización una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y opcionalmente ácido metansulfónico para formar una dispersión sólida que se granula por vía seca. En ciertas variaciones, el comprimido se prepara secando por atomización una sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y ácido metansulfónico para formar una dispersión sólida que se granula por vía seca. En una variación, el comprimido se prepara secando por atomización una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, y opcionalmente ácido metansulfónico para formar una dispersión sólida que se granula por vía seca. En otra variación, el comprimido se prepara secando por atomización una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I y opcionalmente ácido metansulfónico para formar una dispersión sólida que se granula por vía seca. Y en otra variación, el comprimido se prepara secando por atomización una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I y opcionalmente ácido metansulfónico para formar una dispersión sólida que se granula por vía seca. Y en otra variación, el comprimido se prepara secando por

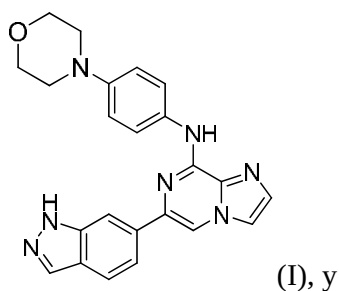
atomización el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, y opcionalmente ácido metansulfónico para formar una dispersión sólida que se granula por vía seca.

[0217] En cada una de las variaciones anteriores, la granulación de la dispersión sólida por vía seca forma un granulado y el método además incluye la compresión de dicho granulado para formar el comprimido. En cualquiera de las variaciones anteriores, la dispersión sólida es una dispersión sólida secada por atomización que en el presente documento también se denomina “polvo atomizado”.

[0218] De esta manera, las composiciones proporcionadas en el presente documento (que incluyen, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas) pueden ser, en ciertas realizaciones, un comprimido que comprende una dispersión sólida secada por atomización. Dicho comprimido también puede denominarse en el presente documento como “comprimido de dispersión sólida secada por atomización”.

[0219] En algunos aspectos, el presente documento proporciona un comprimido que comprende:

- (i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:

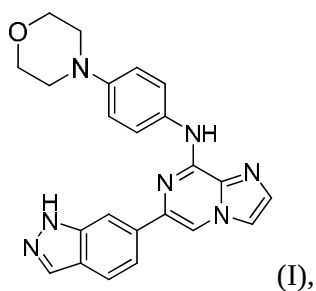


- (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0220] En algunas realizaciones, el comprimido además comprende ácido metansulfónico adicional, o un anión del mismo.

[0221] En otros aspectos, el presente documento proporciona un comprimido, que comprende:

- (i) una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I:



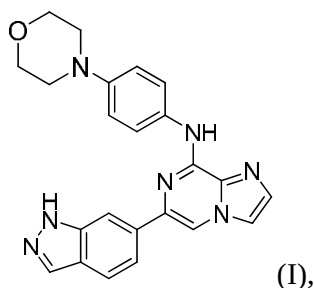
donde la sal de mesilato comprende un catión del compuesto de la Fórmula I y un anión de mesilato; y

- (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0222] En una variación del comprimido, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es de al menos 1:1, o entre 1:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 2,5:1, entre 1,9:1 y 2,4:1, entre 2:1 y 3,3:1, entre 2:1 y 3:1, o entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aproximadamente 2,3:1, o aproximadamente 2,4:1. En otra variación, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es mayor a 1:1 y menor a 2:1. Y en otra variación, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es mayor a 2:1.

[0223] Y en otros aspectos, el presente documento proporciona un comprimido que comprende:

- (i) un compuesto de la Fórmula I:



(I),

o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; y

(ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0224] En algunas realizaciones del comprimido, el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, están presentes en el comprimido en una relación molar entre el ácido metansulfónico o un anión del mismo y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo de al menos 1:1, o entre 1:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 2,5:1, entre 1,9:1 y 2,4:1, entre 2:1 y 3,3:1, entre 2:1 y 3:1, o entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aproximadamente 2,3:1, o aproximadamente 2,4:1. En otra variación, la relación molar entre el ácido metansulfónico o un anión del mismo y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo es mayor a 1:1 y menor a 2:1. Y en otra variación, la relación molar entre el ácido metansulfónico o un anión del mismo y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo es mayor a 2:1.

[0225] En ciertas realizaciones del comprimido, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación. El inhibidor de precipitación en la dispersión sólida secada por atomización puede incluir cualquiera de los inhibidores de precipitación descritos anteriormente. En una variación, el inhibidor de precipitación es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En otra variación, el inhibidor de precipitación es copovidona.

[0226] En otras variaciones del comprimido, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un polímero no iónico. Los polímeros no iónicos

adecuados pueden incluir, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona, povidona, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, piroxilina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, polietilenglicol y polivinil caprolactam-polivinil acetato-polietilenglicol.

[0227] En otras variaciones del comprimido, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un polímero iónico. Los polímeros iónicos adecuados pueden incluir, por ejemplo, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o acetato ftalato de celulosa y copolímeros de ácido metacrílico.

[0228] En algunas realizaciones, el comprimido comprende una matriz polimérica que se puede obtener a partir de al menos un polímero farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa). En una variación, el comprimido de dispersión sólida secada por atomización comprende una matriz polimérica que se puede obtener a partir de hidroxipropilmetilcelulosa y un tensioactivo. En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo y el ácido metansulfónico o un anión del mismo se dispersan dentro de la matriz polimérica.

[0229] Un experto en la técnica además reconocería que las cantidades de los componentes utilizados en la formulación pueden variar según el método y la técnica utilizados.

[0230] En ciertas variaciones, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I y al menos un inhibidor de precipitación. En una variación, el inhibidor de precipitación es hidroxipropilmetilcelulosa.

[0231] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, que comprende al menos un inhibidor de precipitación, y al menos un diluyente.

[0232] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, al menos un inhibidor de precipitación y al menos un disgregante.

[0233] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, al menos un inhibidor de precipitación y al menos un tensioactivo.

[0234] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, al menos un inhibidor de precipitación y al menos un deslizante.

[0235] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que

comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, al menos un inhibidor de precipitación y al menos un lubricante.

[0236] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, al menos un inhibidor de precipitación, al menos un diluyente y al menos un tensioactivo.

[0237] En otra variación, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, y (i) un polímero no iónico, (ii) un polímero iónico, o una combinación de (i) y (ii). En una variación, los polímeros no iónicos se seleccionan del grupo integrado por hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona, povidona, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, piroxilina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, polietilenglicol y polivinil caprolactam-polivinil acetato-polietilenglicol. En una variación, los polímeros iónicos se seleccionan del grupo integrado por acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y copolímeros de ácido metacrílico.

[0238] En una realización, la composición farmacéutica es un comprimido (por ejemplo, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) que comprende una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, hidroxipropilmetilcelulosa y un tensioactivo.

[0239] Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación que son preparadas mediante secado por atomización seguido de granulación por vía seca y compresión (por ejemplo,, un comprimido preparado secando por atomización un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato de la misma y granulando por vía seca y comprimiendo la dispersión sólida resultante) puede comprender, en algunas realizaciones, una sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, una sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, una sal de bismesilato de la Fórmula IA.

[0240] En otras realizaciones, el comprimido (por ejemplo, el comprimido de dispersión sólida secada por atomización) se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a 6,3 y entre 26,1 y 26,6. En una variación, el comprimido de dispersión sólida secada por atomización se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ a 6,3 ($\pm 0,2^\circ$) y entre 26,1 y 26,6. Debe entenderse que $\pm 0,2^\circ$ también puede expresarse como “ 2θ de más o menos 0,2 grados”.

[0241] En algunos aspectos, el presente documento proporciona métodos de fabricación de un comprimido, que consisten en: formular un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como una dispersión sólida, y formular la dispersión sólida en el comprimido como un granulado seco. En una variación, el comprimido se prepara con una dispersión sólida secada por atomización (por ejemplo, la dispersión sólida se prepara mediante secado por atomización). Así, en ciertos aspectos, el presente documento proporciona métodos de fabricación de un comprimido, que consisten en: a) formar polvo atomizado a partir de una solución de alimentación; b) granular por vía seca el polvo atomizado y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar un granulado; y c) comprimir el granulado para formar el comprimido.

[0242] “Dispersión sólida” se refiere a la dispersión de uno o más agentes activos en una matriz polimérica en estado sólido. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación que son formuladas como una dispersión sólida comprenden, en algunas realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, la sal de bismesilato de la Fórmula IA. De esta manera, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son comprimidos que comprenden una dispersión sólida; o en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son comprimidos que comprenden una dispersión sólida secada por atomización.

[0243] Un experto en la técnica reconocería los métodos y técnicas apropiados para preparar una dispersión sólida y un comprimido que comprende dicha dispersión sólida. Los ejemplos de métodos y técnicas para preparar dichas dispersiones sólidas incluyen extrusión de masas fundidas, secado por atomización, liofilización y evaporación de la solución. En algunas realizaciones, la dispersión sólida se prepara mediante secado por atomización. Por ejemplo, la sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, la sal de monomesilato o de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable (que incluye, por ejemplo, HPMC) se disuelven, o al menos se disuelven parcialmente, en agua y se secan por atomización para formar una dispersión sólida. Entonces, la dispersión sólida puede mezclarse con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y luego granularse por vía seca, seguido de la compresión y el recubrimiento. En el Ejemplo C1 a continuación, se describe un ejemplo de proceso de fabricación para la preparación de una dispersión sólida y un comprimido de la sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I.

[0244] En un aspecto, el presente documento proporciona un método de fabricación de un comprimido, que consiste en:

- a) formar polvo atomizado a partir de una solución de alimentación, donde la solución de alimentación comprende: (i) un compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo; (ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (iv) agua;
- b) granular por vía seca el polvo atomizado y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar un granulado; y
- c) comprimir el granulado para formar el comprimido.

[0245] Debe entenderse que se pueden usar diversas formas de un compuesto de la Fórmula I, o una sal o un hidrato de la misma, para formar la solución de alimentación que se seca por atomización para fabricar partículas de dispersión sólida. En algunas realizaciones, se pueden usar un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, como una base libre), o una sal de monomesilato o de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, o cualesquiera combinaciones de ellos, para preparar la solución de alimentación. Por ejemplo, la materia prima utilizada para la preparación de la solución de alimentación (por ejemplo, para formar la dispersión sólida) puede incluir una o más formas de una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o en ciertas realizaciones, una sal de bismesilato de la Fórmula IA.

[0246] El presente documento también proporciona un comprimido (por ejemplo, un comprimido de dispersión sólida secada por atomización) producido de acuerdo con cualquiera de los métodos anteriores.

Solución de alimentación

[0247] El presente documento también proporciona métodos de preparación de una solución de alimentación para el secado por atomización, que consisten en combinar:

- (i) o:

(A) un compuesto de la Fórmula I y ácido metansulfónico;

o

(B) una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma;

(ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(iii) agua para formar una solución de alimentación.

En realizaciones donde la sal de mesilato, o un hidrato de la misma, se combina con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y agua para formar la solución de alimentación, el método además consiste en combinar ácido metansulfónico con la solución de alimentación.

[0248] En una variación, la solución de alimentación puede prepararse combinando un compuesto de la Fórmula I y ácido metansulfónico. En otra variación, la solución de alimentación puede prepararse combinando una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I y ácido metansulfónico adicional. En una variación, la sal de mesilato puede ser una sal de monomesilato o una sal de bismesilato, o una combinación de ambas. En otra variación, la sal de mesilato es una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I. En otra variación, la sal de mesilato es el polimorfo Forma 3 de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I.

[0249] En algunas realizaciones, el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, están presentes en la solución de alimentación en una relación molar de entre 2:1 y 3:1, o entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aproximadamente 2,3:1, o aproximadamente 2,4:1. En otra variación, la relación molar entre el ácido metansulfónico o un anión del mismo y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo es mayor a 1:1 y menor a 2:1. Y en otra variación, la relación molar

entre el ácido metansulfónico o un anión del mismo y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo es mayor a 2:1.

[0250] En otras realizaciones, la solución de alimentación se prepara con al menos 1 % p/p, o entre 1 % p/p y 10 % p/p, o aproximadamente 5 % p/p del compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo.

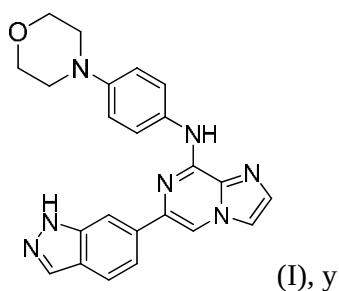
[0251] En otras realizaciones, el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, y el agua están presentes en la solución de alimentación en una relación molar de entre 1:1 y 1:2, o aproximadamente 1:1,5.

Polvo atomizado

[0252] La solución de alimentación descrita en el presente documento puede ser sometida a secado por atomización para formar un polvo atomizado, también conocido como “dispersión sólida secada por atomización”.

[0253] El presente documento también proporciona un polvo atomizado, que comprende:

- (i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:



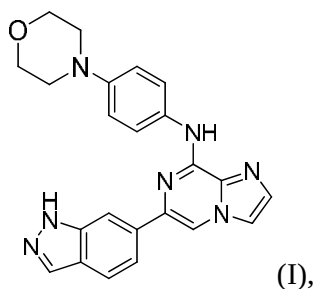
- (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones del polvo atomizado, la sal de bismesilato es una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I.

[0254] En otras realizaciones, el polvo atomizado además comprende ácido metansulfónico adicional, o un anión del mismo.

[0255] En otros aspectos, el presente documento también proporciona un polvo atomizado, que comprende:

- (i) una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I:



donde la sal de mesilato comprende un catión del compuesto de la Fórmula I y un anión de mesilato; y

- (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

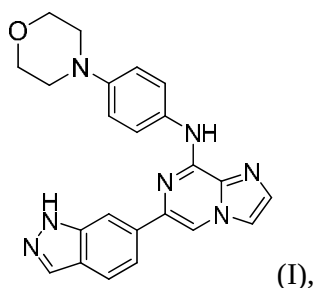
[0256] En una variación del aspecto anterior del polvo atomizado, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es de al menos 1:1, o entre 1:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 3,3:1, entre 1,9:1 y 2,5:1, entre 1,9:1 y 2,4:1, entre 2:1 y 3,3:1, entre 2:1 y 3:1, o entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aproximadamente 2,3:1, o aproximadamente 2,4:1. En otra variación, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es mayor a 1:1 y menor a 2:1. Y en otra variación, la relación molar entre el anión de mesilato y el catión del compuesto de la Fórmula I es mayor a 2:1.

[0257] Cuando dicha relación molar en el polvo atomizado es mayor a 2:1, se observó inesperadamente que el polvo atomizado muestra mejor estabilidad. Por ejemplo, una mejor estabilidad puede implicar la minimización de la cristalización del polvo atomizado (por ejemplo, minimizar la cristalización de las demás formas polimórficas, tales como la Forma 7 de la sal de bismesilato de un

compuesto de la Fórmula I). Por ejemplo, cuando dicha relación molar es de 2,3:1 o mayor, por ejemplo, entre 1:2,3 y 2,5:1, la dispersión sólida secada por atomización puede permanecer estable durante al menos dos meses a temperatura ambiente y a 75 % de humedad relativa.

[0258] Y en otros aspectos, el presente documento proporciona un polvo atomizado que comprende:

- (i) un compuesto de la Fórmula I:



o un catión del mismo;

- (ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; y
- (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0259] En algunas realizaciones del aspecto anterior del polvo atomizado, el ácido metansulfónico o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, están presentes en el polvo atomizado en una relación molar de entre 2:1 y 3:1, o entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aproximadamente 2,3:1, o aproximadamente 2,4:1. En otra variación, la relación molar entre el ácido metansulfónico o un anión del mismo y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo es mayor a 1:1 y menor a 2:1. Y en otra variación, la relación molar entre el ácido metansulfónico o un anión del mismo y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo es mayor a 2:1.

[0260] En ciertas realizaciones, el polvo atomizado se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ ($\pm 0,2^\circ$) a $6,3$ y

entre 26,1 y 26,6. Debe entenderse que $\pm 0,2^\circ$ también puede expresarse como “20 de más o menos 0,2 grados”.

[0261] En ciertas realizaciones del polvo atomizado, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación. En una variación, el inhibidor de precipitación es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). En otra variación, el inhibidor de precipitación es copovidona.

[0262] El comprimido de dispersión sólida secada por atomización se forma a partir del polvo atomizado mediante su granulación por vía seca y compresión, tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el polvo atomizado y los excipientes farmacéuticamente aceptables se mezclan, se granulan por vía seca, se trituran y se comprimen para formar un comprimido, que puede recubrirse y envasarse.

[0263] En algunas realizaciones, al formular como una dispersión sólida, el agente activo resultante puede ser amorfo. Así, en una variación, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente divulgación comprenden un agente activo amorfo; el término “agente activo amorfo” se refiere a una dispersión sólida amorfa que contiene un agente inactivo en una forma de estado sólido sustancialmente amorfa. En otra variación, el agente activo se dispersa con la matriz polimérica y la dispersión sólida resultante puede ser una dispersión sólida amorfa. El término “dispersión sólida amorfa” según se utiliza en el presente documento se refiere a dispersiones sólidas estables que comprenden un agente activo amorfo y un polímero.

[0264] En algunas realizaciones, al formular como una dispersión sólida, el agente activo resultante puede ser no cristalino. Así, en algunas variaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente divulgación comprenden un agente activo no cristalino; el término “agente activo no cristalino” se refiere a una dispersión sólida no cristalina que comprende un agente activo en una forma de estado sólido sustancialmente no cristalina. Por ejemplo, en algunas variaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente

divulgación comprenden un compuesto no cristalino de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra variación, el término “agente activo no cristalino” puede referirse a una dispersión sólida no cristalina que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una forma de estado sólido sustancialmente no cristalina.

[0265] En otras variaciones, el agente activo se dispersa con la matriz polimérica y la dispersión sólida resultante puede ser una dispersión sólida no cristalina. El término “dispersión sólida no cristalina” según se utiliza en el presente documento se refiere a dispersiones sólidas estables que comprenden un agente activo no cristalino y un polímero. En una variación, un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dispersa con la matriz polimérica. En otra variación, el término “dispersión sólida no cristalina” puede referirse a dispersiones sólidas estables que comprenden un compuesto no cristalino de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un polímero. En ciertas variaciones, tanto el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el polímero pueden ser sustancialmente no cristalinos.

[0266] También se proporciona un comprimido producido según los métodos descritos anteriormente. En algunas realizaciones, los comprimidos aquí proporcionados están formulados con un tamaño medio de partículas de dispersión sólida de entre 1 μm y 100 μm , o entre 1 μm y 75 μm , o entre 5 μm y 50 μm , lo que puede ser beneficioso para la producción de granulados secos y comprimidos. En ciertas realizaciones, los comprimidos proporcionados en el presente documento están formulados con una dispersión sólida de una densidad aparente de entre 0,1 g/mL y 0,7 g/mL, o entre 0,15 g/mL y 0,4 g/mL, o entre 0,2 g/mL y 0,35 g/mL, lo que puede ser beneficioso para la producción de granulados secos y comprimidos. En ciertas realizaciones, los comprimidos aquí proporcionados están formulados con una dispersión sólida de una densidad de compactación de entre 0,1 g/mL y 0,7 g/mL, o entre 0,15 g/mL y 0,4 g/mL, o entre 0,2 g/mL y 0,35 g/mL, lo que puede ser beneficioso para la producción de

granulados secos y comprimidos. En ciertas realizaciones, los comprimidos proporcionados en el presente documento están formulados con una dispersión sólida de una T_g de entre 120 °C y 175 °C, o entre 130 °C y 150 °C, o entre 135 °C y 140 °C, lo que puede ser beneficioso para la producción de granulados secos y comprimidos.

Presentaciones farmacéuticas

[0267] En algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas formuladas en una presentación farmacéutica. En algunas realizaciones, la presentación farmacéutica es un comprimido. El término “presentación farmacéutica” se refiere a las unidades físicamente separadas aptas para presentaciones individuales para sujetos (por ejemplo, sujetos humanos y otros mamíferos), cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado. Una sal farmacéuticamente aceptable (tal como una sal de mesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma (que incluye una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula IA o un hidrato de la misma) se puede administrar en una cantidad farmacéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, cada presentación farmacéutica contiene desde 1 mg a 2 g de una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I o un hidrato de la misma, o en algunas realizaciones, de una sal monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I o un hidrato de la misma.

[0268] En algunas realizaciones, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 10 mg a aprox. 1800 mg, o desde aprox. 10 mg a aprox. 1500 mg, o desde aprox. 10 mg a aprox. 1300 mg, o desde aprox. 10 mg a aprox. 1000 mg, o desde aprox. 10 mg a aprox. 800 mg, o desde aprox. 10 mg a aprox. 600 mg, o desde aprox. 10 mg a aprox. 300 mg, o desde aprox. 10 mg a aprox. 200 mg, o desde aprox. 10 mg a aprox. 100 mg, o desde aprox. 100 mg a aprox. 800 mg, o desde aprox. 100 mg a aprox. 600 mg, o desde aprox. 100 mg a aprox. 300 mg, o

desde aprox. 100 mg a aprox. 200 mg, o desde aprox. 200 mg a aprox. 350 mg, o desde aprox. 250 mg a aprox. 300 mg, o desde aprox. 200 mg a aprox. 400 mg, o desde aprox. 400 mg a aprox. 600 mg, o desde aprox. 400 mg a aprox. 800 mg, o desde aprox. 600 mg a aprox. 800 mg, o desde aprox. 800 mg a aprox. 1200 mg, o desde aprox. 1200 mg a aprox. 1600 de una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en algunas realizaciones, de una sal de monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I o, un hidrato de la misma; o en una realización, de sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; o en otra realización, el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la presentación farmacéutica comprende aprox. 25 mg, aprox. 50 mg, aprox. 75 mg, aprox. 100 mg, aprox. 200 mg, aprox. 250 mg, aprox. 300 mg, aprox. 350 mg, aprox. 400 mg, aprox. 450 mg, aprox. 500 mg, aprox. 550 mg, aprox. 600 mg, aprox. 700 mg, aprox. 800 mg, aprox. 900 mg, aprox. 1000 mg, aprox. 1100 mg, aprox. 1200 mg, o aprox. 1300 mg de una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas realizaciones, de una sal de monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I o, un hidrato de la misma; o en una realización, de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; o en otra realización, el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos.

[0269] En una variación, la presentación farmacéutica es un comprimido de dispersión sólida atomizado que comprende aprox. 10 mg a aprox. 1800 mg, o aprox. 10 mg a aprox. 1500 mg, o aprox. 10 mg a aprox. 1300 mg, o aprox. 10 mg a aprox. 1000 mg, o aprox. 10 mg a aprox. 800 mg, o aprox. 10 mg a aprox. 600 mg, o aprox. 10 mg a aprox. 300 mg, o aprox. 10 mg a aprox. 200 mg, o aprox. 10 mg a aprox. 100 mg, o aprox. 100 mg a aprox. 800 mg, o aprox. 100 mg a aprox. 600 mg, o aprox. 100 mg a aprox. 300 mg, o aprox. 100 mg a aprox. 200 mg, o aprox. 200 mg a aprox. 350 mg, o aprox. 250 mg a aprox. 300 mg, o aprox. 200 mg a aprox. 400 mg, o aprox. 400 mg a aprox. 600 mg, o aprox. 400 mg a aprox. 800 mg, o aprox. 600 mg a aprox. 800 mg, o aprox. 800 mg a aprox. 1200 mg, o

aprox. 1200 mg a aprox. 1600 de una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, de una sal de monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I. En algunas realizaciones, la presentación farmacéutica es un comprimido de dispersión sólida secada por atomización que comprende aprox. 25 mg, aprox. 50 mg, aprox. 75 mg, aprox. 100 mg, aprox. 200 mg, aprox. 250 mg, aprox. 300 mg, aprox. 350 mg, aprox. 400 mg, aprox. 450 mg, aprox. 500 mg, aprox. 550 mg, aprox. 600 mg, aprox. 700 mg, aprox. 800 mg, aprox. 900 mg, aprox. 1000 mg, aprox. 1100 mg, aprox. 1200 mg, o aprox. 1300 mg de una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I; o en ciertas realizaciones, de una sal de monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I.

[0270] En algunas de las realizaciones anteriores, la presentación farmacéutica comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0271] Las dosis de administración oral descritas anteriormente pueden administrarse una vez al día (QD) o dos veces al día (BID). En algunas realizaciones, una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas realizaciones, una sal de monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma; o en una realización, una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; o en otra realización, el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos, o una composición farmacéutica de cualesquiera anteriores, se administra oralmente en una presentación farmacéutica de aprox. 1 mg QD, aprox. 2 mg QD, aprox. 5 mg QD, aprox. 10 mg QD, aprox. 15 mg QD, aprox. 20 mg QD, aprox. 25 mg QD, aprox. 30 mg QD, aprox. 35 mg QD, aprox. 40 mg QD, aprox. 45 mg QD, aprox. 50 mg QD, aprox. 75 mg QD, aprox. 100 mg QD, aprox. 125 mg QD, aprox. 150 mg QD, aprox. 175 mg QD, aprox. 200 mg QD, aprox. 225 mg QD, aprox. 250 mg QD, aprox. 300 mg QD, aprox. 350 mg QD, aprox. 400 mg QD, aprox. 450 mg QD, aprox. 500 mg QD, aprox. 550 mg QD, aprox. 600 mg QD, aprox. 650 mg QD, aprox. 700 mg QD, aprox. 750 mg QD, aprox. 800 mg QD, aprox. 850 mg QD, aprox. 900 mg QD, aprox. 950 mg QD, o aprox.

1000 mg QD. En algunas realizaciones, una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en ciertas realizaciones, una sal de monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, un hidrato de la misma; o en una realización, una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; o en otra realización, el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos, o una composición farmacéutica de cualesquiera anteriores, se administra oralmente en una presentación farmacéutica de aprox. 1 mg BID, aprox. 2 mg BID, aprox. 5 mg BID, aprox. 10 mg BID, aprox. 15 mg BID, aprox. 20 mg BID, aprox. 25 mg BID, aprox. 30 mg BID, aprox. 35 mg BID, aprox. 40 mg BID, aprox. 45 mg BID, aprox. 50 mg BID, aprox. 75 mg BID, aprox. 100 mg BID, aprox. 125 mg BID, aprox. 150 mg BID, aprox. 175 mg BID, aprox. 200 mg BID, aprox. 225 mg BID, aprox. 250 mg BID, aprox. 300 mg BID, aprox. 350 mg BID, aprox. 400 mg BID, aprox. 450 mg BID, aprox. 500 mg BID, aprox. 550 mg BID, aprox. 600 mg BID, aprox. 650 mg BID, aprox. 700 mg BID, aprox. 750 mg BID, aprox. 800 mg BID, aprox. 850 mg BID, aprox. 900 mg BID, aprox. 950 mg BID, o aprox. 1000 mg BID.

[0272] En algunas variaciones, la presentación farmacéutica se prepara formulando un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como un granulado. En ciertas variaciones, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como un granulado. En ciertas variaciones, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como un granulado. En una variación, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un granulado. En otra variación, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula

I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un granulado. Y en otra variación, la presentación farmacéutica se prepara formulando el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos, como una granulado. En otras variaciones, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como un granulado.

[0273] Por ejemplo, en algunas variaciones, se proporciona un comprimido que comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en algunas realizaciones, una sal de monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; o en una realización, una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; o en otra realización, el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos (por ejemplo, formulado como un granulado), donde el comprimido se administra oralmente al ser humano en necesidad en una presentación farmacéutica de aprox. 1 mg BID, aprox. 2 mg BID, aprox. 5 mg BID, aprox. 10 mg BID, aprox. 15 mg BID, aprox. 20 mg BID, aprox. 25 mg BID, aprox. 30 mg BID, aprox. 35 mg BID, aprox. 40 mg BID, aprox. 45 mg BID, aprox. 50 mg BID, aprox. 75 mg BID, aprox. 100 mg BID, aprox. 125 mg BID, aprox. 150 mg BID, aprox. 175 mg BID, aprox. 200 mg BID, aprox. 225 mg BID, aprox. 250 mg BID, aprox. 300 mg BID, aprox. 350 mg BID, aprox. 400 mg BID, aprox. 450 mg BID, aprox. 500 mg BID, aprox. 550 mg BID, aprox. 600 mg BID, aprox. 650 mg BID, aprox. 700 mg BID, aprox. 750 mg BID, aprox. 800 mg BID, aprox. 850 mg BID, aprox. 900 mg BID, aprox. 950 mg BID, o aprox. 1000 mg BID. En una variación de las anteriores, el ser humano padece una afección seleccionada del grupo integrado por linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldeström (LL/MW), linfoma linfocítico pequeño (LLP), linfoma de la zona marginal (LZM), linfoma folicular (LF), linfoma de células B grandes difuso (LCBGD), linfoma de células del manto (LCM) y leucemia linfocítica crónica (LLC), o cualquier combinación de las mismas.

[0274] En otro ejemplo, en otras variaciones, se proporciona un comprimido (por ejemplo, un comprimido de dispersión sólida secada por atomización) que comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I y, opcionalmente, ácido metansulfónico adicional; o en ciertas realizaciones, una sal de monomesilato o bismesilato de un compuesto de la Fórmula I y, opcionalmente, ácido metansulfónico adicional, donde el comprimido se administra oralmente al ser humano en necesidad en una presentación farmacéutica de aprox. 1 mg BID, aprox. 2 mg BID, aprox. 5 mg BID, aprox. 10 mg BID, aprox. 15 mg BID, aprox. 20 mg BID, aprox. 25 mg BID, aprox. 30 mg BID, aprox. 35 mg BID, aprox. 40 mg BID, aprox. 45 mg BID, aprox. 50 mg BID, aprox. 75 mg BID, aprox. 100 mg BID, aprox. 125 mg BID, aprox. 150 mg BID, aprox. 175 mg BID, aprox. 200 mg BID, aprox. 225 mg BID, aprox. 250 mg BID, aprox. 300 mg BID, aprox. 350 mg BID, aprox. 400 mg BID, aprox. 450 mg BID, aprox. 500 mg BID, aprox. 550 mg BID, aprox. 600 mg BID, aprox. 650 mg BID, aprox. 700 mg BID, aprox. 750 mg BID, aprox. 800 mg BID, aprox. 850 mg BID, aprox. 900 mg BID, aprox. 950 mg BID, o aprox. 1000 mg BID. En una variación de las anteriores, el ser humano padece una afección seleccionada del grupo integrado por linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldeström (LL/MW), linfoma linfocítico pequeño (LLP), linfoma de la zona marginal (LZM), linfoma folicular (LF), linfoma de células B grandes difuso (LCBGD), linfoma de células del manto (LCM) y leucemia linfocítica crónica (LLC), o cualquier combinación de las mismas. En otra variación de cualquiera de las anteriores, el ser humano es (i) refractario a, y/o (ii) recidiva luego del tratamiento con al menos una terapia para un linfoma no Hodgkin indolente no FL. En algunas realizaciones, el linfoma no Hodgkin indolente no FL es linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldeström (LL/MW), linfoma linfocítico pequeño (LLP) o linfoma de la zona marginal (LZM). En otra variación, el ser humano es (i) refractario a, y/o (ii) recidiva luego del tratamiento con al menos una terapia para linfoma folicular (LF). En otra variación, el ser humano es (i) refractario a, y/o (ii) recidiva luego del tratamiento con al menos una terapia para linfoma de células B grandes difuso (LCBGD). En otra variación,

el ser humano es (i) refractario a, y/o (ii) recidiva luego del tratamiento con al menos una terapia para linfoma de células del manto (LCM). En otra variación, el ser humano es (i) refractario a, y/o (ii) recidiva luego del tratamiento con al menos una terapia para leucemia linfocítica crónica (LLC). En otra variación, el ser humano es (i) refractario a, y/o (ii) recidiva luego del tratamiento con un inhibidor de fosfatidilinositol-3 quinasa, un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, o un tratamiento del receptor del linfocito B para leucemia linfocítica crónica (LLC).

[0275] En cualquiera de las variaciones anteriores, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 250 mg a aprox. 350 mg de una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; desde aprox. 200 mg a aprox. 250 mg de manitol; desde aprox. 50 mg a aprox. 100 mg de crospovidona; desde aprox. 10 mg a 25 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; desde aprox. 1 mg a aprox. 5 mg de poloxámero; desde aprox. 0,5 mg a aprox. 1,5 mg de dióxido de silicio coloidal; desde aprox. 1 mg a aprox. 10 mg de celulosa microcristalina; y desde aprox. 1 mg a 2 mg de estearato de magnesio. En una variación, la sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es cristalina.

[0276] En otras variaciones, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 250 mg a aprox. 350 mg de una sal de bismesilato de la Fórmula IA; desde aprox. 200 mg a aprox. 250 mg de manitol; desde aprox. 50 mg a aprox. 100 mg de crospovidona; desde aprox. 10 mg a aprox. 25 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; desde aprox. 1 mg a aprox. 5 mg de poloxámero; desde aprox. 0,5 mg a aprox. 1,5 mg de dióxido de silicio coloidal; desde aprox. 1 mg a aprox. 10 mg de celulosa microcristalina; y desde aprox. 1 mg a 2 mg de estearato de magnesio. En una variación, la sal de bismesilato es cristalina.

[0277] En otras variaciones, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 250 mg a aprox. 350 mg de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; desde aprox. 200 mg a aprox. 250 mg de manitol; desde aprox. 50 mg a aprox. 100 mg de crospovidona; desde aprox. 10 mg a 25

mg de hidroxipropilmetilcelulosa; desde aprox. 1 mg a aprox. 5 mg poloxámero; desde aprox. 0,5 mg a aprox. 1,5 mg de dióxido de silicio coloidal; desde aprox. 1 mg a aprox. 10 mg de celulosa microcristalina; y desde aprox. 1 mg a 2 mg de estearato de magnesio. En una variación, la sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I es cristalina.

[0278] En otras variaciones, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 250 mg a aprox. 350 mg del polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; desde aprox. 200 mg a aprox. 250 mg de manitol; desde aprox. 50 mg a aprox. 100 mg de crospovidona; desde aprox. 10 mg a 25 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; desde aprox. 1 mg a aprox. 5 mg de poloxámero; desde aprox. 0,5 mg a aprox. 1,5 mg de dióxido de silicio coloidal; desde aprox. 1 mg a aprox. 10 mg de celulosa microcristalina; y desde aprox. 1 mg a 2 mg de estearato de magnesio. En una variación, la sal de bismesilato es cristalina. En ciertas variaciones de las anteriores, el polimorfo es el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7 o una combinación de los mismos.

[0279] En otras variaciones, la presentación farmacéutica se prepara formulando un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una dispersión sólida, y formulando la dispersión sólida en la presentación farmacéutica como una granulación por vía seca. En ciertas variaciones, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como una dispersión sólida y formulando la dispersión sólida en la presentación farmacéutica como una granulación por vía seca. En ciertas variaciones, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como una dispersión sólida y formulando la dispersión sólida en la presentación farmacéutica como una granulación por vía seca. En una variación, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de bismesilato hidratada

de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una dispersión sólida y formulando la dispersión sólida en la presentación farmacéutica como una granulación por vía seca. En otra variación, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como una dispersión sólida y formulando la dispersión sólida en la presentación farmacéutica como una granulación por vía seca. En otra variación, la presentación farmacéutica se prepara formulando el polimorfo Forma 3, el polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos, como una dispersión sólida y formulando la dispersión sólida en la presentación farmacéutica como una granulación por vía seca. En otras variaciones, la presentación farmacéutica se prepara formulando una sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, como una dispersión sólida y formulando la dispersión sólida en la presentación farmacéutica como una granulación por vía seca. En cualquiera de las variaciones anteriores, la dispersión sólida es una dispersión sólida secada por atomización.

[0280] En algunas variaciones, donde la presentación farmacéutica incorpora una dispersión sólida secada por atomización, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 250 mg a aprox. 350 mg de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; desde aprox. 200 mg a aprox. 250 mg de manitol; desde aprox. 75 mg a aprox. 150 mg de crospovidona; desde aprox. 20 mg a 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; desde aprox. 25 mg a aprox. 35 mg de poloxámero; desde aprox. 5 mg a aprox. 15 mg de dióxido de silicio coloidal; desde aprox. 25 mg a aprox. 35 mg de celulosa microcristalina; y desde aprox. 10 mg a 15 mg de estearato de magnesio.

[0281] En otras variaciones, donde la presentación farmacéutica incorpora una dispersión sólida secada por atomización, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 250 mg a aprox. 350 mg de una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I; desde aprox. 200 mg a aprox. 250 mg de manitol; desde aprox. 75 mg a aprox. 150 mg de crospovidona; desde aprox. 20 mg a 40 mg de

hidroxipropilmetilcelulosa; desde aprox. 25 mg a aprox. 35 mg de poloxámero; desde aprox. 5 mg a aprox. 15 mg de dióxido de silicio coloidal; desde aprox. 25 mg a aprox. 35 mg de celulosa microcristalina; y desde aprox. 10 mg a 15 mg de estearato de magnesio.

[0282] En ciertas variaciones, donde la presentación farmacéutica incorpora una dispersión sólida secada por atomización, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 250 mg a aprox. 350 mg de una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I; desde aprox. 200 mg a aprox. 250 mg de manitol; desde aprox. 75 mg a aprox. 150 mg crospovidona; desde aprox. 20 mg a 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; desde aprox. 25 mg a aprox. 35 mg de poloxámero; desde aprox. 5 mg a aprox. 15 mg de dióxido de silicio coloidal; desde aprox. 25 mg a aprox. 35 mg de celulosa microcristalina; y desde aprox. 10 mg a 15 mg de estearato de magnesio.

[0283] En otra variación, donde la presentación farmacéutica incorpora una dispersión sólida secada por atomización, la presentación farmacéutica comprende desde aprox. 250 mg a aprox. 350 mg de una sal de bismesilato de la Fórmula IA (incluyendo una forma de sal amorfa); desde aprox. 200 mg a aprox. 250 mg de manitol; desde aprox. 75 mg a aprox. 150 mg de crospovidona; desde aprox. 20 mg a 40 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; desde aprox. 25 mg a aprox. 35 mg de poloxámero; desde aprox. 5 mg a aprox. 15 mg de dióxido de silicio coloidal; desde aprox. 25 mg a aprox. 35 mg de celulosa microcristalina; y desde aprox. 10 mg a 15 mg de estearato de magnesio.

[0284] En cualquiera de las variaciones anteriores, donde la presentación farmacéutica incorpora una dispersión sólida secada por atomización, el compuesto o la sal de la misma no es cristalino.

[0285] Debe entenderse que la dosis unitaria administrada realmente a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) será determinada usualmente por un médico, teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto actual administrado y su

actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del sujeto individual, la gravedad de los síntomas del sujeto y otros asuntos de esa índole.

Métodos de uso

[0286] El presente documento también proporciona el uso de las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento a fin de inhibir selectiva o específicamente la actividad de la Syk, en forma terapéutica o profiláctica. El método consiste en la administración de la composición farmacéutica a un individuo en necesidad en una cantidad suficiente para inhibir la actividad de la Syk. El método puede usarse para tratar sujetos (por ejemplo, seres humanos) que padecen, o están sujetos a, una afección cuyos síntomas o patologías son causados por la expresión o la actividad de la Syk.

[0287] En un aspecto, el presente documento proporciona un método para tratar un ser humano en necesidad, que consiste en la administración de composiciones farmacéuticas al ser humano (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en este documento.

[0288] “Tratamiento” o “tratar” es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes:

a) inhibir la enfermedad o afección (por ejemplo, disminuir uno o más de los síntomas resultantes de la enfermedad o la afección, y/o disminuir el alcance de la enfermedad o afección);

b) enlentecer o frenar el desarrollo de uno o más de los síntomas clínicos asociados a la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, evitando o demorando que la enfermedad o afección empeore o evolucione, y/o evitando o demorando la propagación (por ejemplo, la metástasis) de la enfermedad o afección); y/o

c) mitigar la enfermedad, que significa causar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorando el estado de la enfermedad, proporcionando la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorando el efecto de otra medicación, demorando la evolución de la enfermedad, aumentando la calidad de vida, y/o prolongando la supervivencia.

[0289] “Prevención” o “prevenir” significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que hace que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o la afección. En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse al sujeto (incluyendo un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o la afección.

[0290] “Sujeto” se refiere a un animal, como un mamífero (incluyendo un ser humano), que ha sido o será el objeto de tratamiento, observación o experimentación. Los métodos descritos en el presente documento pueden resultar útiles en terapias con seres humanos y/o en usos veterinarios. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un ser humano.

[0291] El término “cantidad terapéuticamente efectiva” de la composición farmacéutica significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, a fin de proporcionar un beneficio terapéutico como mejorar los síntomas o enlentecer la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responde a la inhibición de la actividad de la Syk. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar según el sujeto y la enfermedad o afección que está siendo tratada, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la forma de administración, que puede ser fácilmente determinada por expertos en la técnica.

[0292] El término “inhibición” indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológicos. “Inhibición de la actividad de la Syk” se refiere a una disminución en la actividad de la Syk como una respuesta directa o

indirecta a la presencia de la composición farmacéutica, relacionada con la actividad de la Syk en ausencia de dicha composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de la Syk puede compararse en el mismo sujeto antes del tratamiento, u otros sujetos que no reciben el tratamiento.

[0293] En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento se usan para tratar un sujeto con cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

[0294] En un aspecto, las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento se pueden usar para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, los polimorfos y las composiciones de los mismos, que se describen en el presente documento, pueden usarse en métodos para inhibir el crecimiento o la proliferación de células cancerosas de origen hematopoyético, como las células cancerosas. En algunas realizaciones, las células cancerosas son de origen linfóide, y en realizaciones específicas, las células cancerosas están relacionadas o se derivan de linfocitos B o progenitoras de linfocitos B.

[0295] Los cánceres bajo tratamiento que usan el método descrito en el presente documento incluyen, a modo enunciativo, linfomas (por ejemplo, cáncer maligno de tejidos linfoides y reticuloendoteliales, como el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfomas linfocíticos); mielomas múltiples; leucemias (por ejemplo, leucemias linfocíticas, leucemias mieloides crónicas (mielógena). Otras células cancerosas, de origen hematopoyético u otro origen, que expresan tirosina quinasa del bazo (Syk) también pueden tratarse mediante la administración de los polimorfos y las composiciones de los mismos descritos en el presente documento.

[0296] En realizaciones particulares de los métodos proporcionados en el presente documento, el cáncer es leucemia o linfoma. En ciertas realizaciones, el

cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente (LNHi), LNHi refractario, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de células B grandes difuso (LCBGD), linfoma linfoplasmacítico (LL), y linfoma de la zona marginal (LZM). En ciertas variaciones, el cáncer es una leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente (LNHi), LNHi refractario, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B y linfoma de células B grandes difuso (LCBGD). En una realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-LLA), o leucemia linfoblástica aguda de células B (B-LLA). El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades de células B indolentes que incluyen, por ejemplo, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldeström, y linfoma de la zona marginal, así como también los linfomas agresivos que incluyen, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfoma de células B grandes difuso (LCBGD) y linfoma de células del manto (LCM). En una realización, el cáncer es linfoma no Hodgkin indolente (LNHi). En otra realización, el cáncer es LNHi no LF.

[0297] En realizaciones particulares de los métodos proporcionados en el presente documento, el cáncer es un cáncer hematológico. En ciertas realizaciones, el cáncer hematológico es leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica) o linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin). En algunas variaciones, el cáncer es LCM, LCBGD, LNHi, LF, LZM, LL, LLP o MW. En

otras variaciones, el cáncer es LLC, LCM, LCBGD, LNHi (que incluye, por ejemplo, LNHi no LF) o LF.

[0298] En otras realizaciones, el cáncer es un cáncer de tumor sólido (o tumor canceroso sólido). En ciertas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido y expresa actividad de la tirosina quinasa del bazo (Syk). En otras realizaciones, el cáncer de tumor sólido es seleccionado del grupo integrado por cáncer de pancreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de esófago, adenocarcinoma, cáncer hepatocelular. En una realización, el cáncer de tumor sólido es seleccionado del grupo integrado por cáncer de pancreas, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y cáncer hepatocelular.

[0299] Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede ser utilizado para tratar el cáncer en un estado avanzado. Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede ser utilizado para tratar el cáncer en un estado avanzado localmente. Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede ser utilizado para tratar el cáncer en etapa inicial. Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento puede ser utilizado para tratar el cáncer en remisión. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento, el cáncer ha reaparecido luego de la remisión. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento, el cáncer es cáncer evolutivo.

[0300] En algunas realizaciones, las afecciones y enfermedades que pueden afectarse al utilizar los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento, incluyen, a modo enunciativo: trastornos alérgicos, incluyendo, a modo enunciativo, eczema, rinitis o coriza alérgica, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergias alimentarias, y otras afecciones atópicas; enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, incluyendo, a modo enunciativo, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome de colon

irritable, síndrome de Sjögren, rechazo de injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis (asociadas a ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis asociada y hemorragia pulmonar), arterioesclerosis, artritis reumatoidea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (SDRA), púrpura trombocitopénica idiopática crónica (PTI), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, shock séptico y miastenia gravis; reacciones inflamatorias agudas, incluyendo, a modo enunciativo, quemaduras de sol en piel, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad inflamatoria de colon, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colecistitis; enfermedad renal poliquística.

[0301] En algunas realizaciones, el presente documento también proporciona el uso de los compuestos y las composiciones que se describen en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune. Ciertas realizaciones de una enfermedad autoinmune incluyen asma, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus.

[0302] En otro aspecto, el presente documento proporciona métodos de tratamiento para un individuo con trastornos mediados por Syk al administrarle al individuo las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento. También se proporcionan métodos de modulación de la Syk en un individuo al administrar al individuo las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento.

[0303] En algunos de los métodos anteriores, las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en el presente documento pueden ser administradas al individuo como dosis unitaria, por ejemplo en forma de comprimido.

Sujetos

[0304] Cualquiera de los métodos de tratamiento proporcionados pueden ser utilizados para tratar un sujeto que ha sido diagnosticado con cáncer o se sospecha que lo padece, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

[0305] En algunas de las realizaciones de cualquiera de los métodos proporcionados en el presente documento, el sujeto es un ser humano que está en riesgo de desarrollar un cáncer (por ejemplo, un ser humano genéticamente o de otra forma propenso a desarrollar un cáncer) y quien ha sido o no diagnosticado con cáncer. Tal como se utiliza en el presente documento, un sujeto “en riesgo” es un sujeto que está en riesgo de desarrollar cáncer (por ejemplo, un cáncer hematológico). El sujeto puede o no tener una enfermedad detectable y puede o no haber manifestado una enfermedad detectable con anterioridad a los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. Un sujeto en riesgo puede tener uno o más de los llamados factores de riesgo, que son parámetros mensurables que se relacionan con el desarrollo del cáncer, como se describe en el presente documento. Un sujeto con uno más de estos factores de riesgo tiene más probabilidades de desarrollar cáncer que un individuo sin este/estos factor/es de riesgo.

[0306] Estos factores de riesgo pueden incluir, por ejemplo, edad, sexo, raza, alimentación, antecedentes de enfermedades previas, presencia de enfermedad precursora, consideraciones genéticas (por ejemplo, hereditarias) y exposición ambiental. En algunas realizaciones, un sujeto en riesgo de desarrollar cáncer incluye, por ejemplo, un sujeto cuyos familiares hayan desarrollado esta enfermedad y aquellos cuyo riesgo es determinado mediante análisis de

marcadores genéticos o bioquímicos. Los antecedentes de haber padecido cáncer también pueden ser un factor de riesgo de recidiva del cáncer.

[0307] El presente documento también proporciona métodos de tratamiento para un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que manifiesta uno o más síntomas asociados al cáncer (por ejemplo, un cáncer hematológico). En algunas realizaciones, el sujeto se encuentra en una etapa inicial del cáncer. En otras realizaciones, el sujeto se encuentra en una etapa avanzada del cáncer.

[0308] En algunas realizaciones, el sujeto (por ejemplo, un ser humano) tiene un cáncer que responde a la actividad de la Syk. En otra realización, el ser humano tiene un tumor canceroso sólido que expresa la Syk. En algunas realizaciones, el ser humano tiene una delección del par 17, una mutación TP53, NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección del cromosoma 11, o cualquier combinación de las mismas. En una realización, el ser humano tiene una delección del par 17, una mutación TP53 o una combinación de las mismas. En otra realización, el ser humano tiene NOTCH1, una mutación SF3B1, una delección del cromosoma 11 o cualquier combinación de las mismas.

[0309] El presente documento también proporciona métodos de tratamiento para un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que está sometido a una o más terapias estándar para el tratamiento del cáncer (por ejemplo, cáncer hematológico), como quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía. De esta manera, en algunas realizaciones anteriores, las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento pueden ser administradas antes, durante o luego de la administración de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o cirugía.

[0310] En otro aspecto, el presente documento proporciona métodos para tratar un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que es “refractario” al tratamiento contra el cáncer o “recidiva” luego de dicho tratamiento (por ejemplo, cáncer hematológico). Un sujeto “refractario” a las terapias contra el cáncer significa que

no responde al tratamiento particular, también llamado resistente. El cáncer puede ser resistente al tratamiento desde el inicio del tratamiento o puede tornarse resistente durante el tratamiento, por ejemplo luego de que el tratamiento haya mostrado algún efecto en el cáncer, pero no lo suficiente como para considerarlo remisión o remisión parcial. Un sujeto en “recidiva” significa que el cáncer ha reaparecido o los signos o síntomas del cáncer han retornado luego de un período de mejora, por ejemplo luego de que un tratamiento ha demostrado una reducción efectiva del cáncer, tal como puede suceder luego de que un sujeto está en remisión o remisión parcial.

[0311] En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a al menos una terapia contra el cáncer, o (ii) está en recidiva luego de un tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o ambos (i) y (ii). En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres o al menos cuatro terapias contra el cáncer (que incluyen, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales). En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que ha tenido una exposición previa a al menos una terapia contra el cáncer.

[0312] En ciertas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a y/o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa a al menos una terapia contra la leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de células B grandes difuso (LCBGD), linfoma folicular (LF), o linfoma no Hodgkin indolente no LF (que incluye, por ejemplo, linfoma linfoplasmacítico/ macroglobulinemia de Waldeström (LL/MW), linfoma linfocítico pequeño (LLP) y linfoma de la zona marginal (LZM).

[0313] En algunas variaciones, el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a y/o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa a al menos una terapia contra el linfoma no Hodgkin indolente no LF. En ciertas realizaciones, el linfoma no Hodgkin indolente no LF es linfoma

linfoplasmaicítico/macroglobulinemia de Waldeström (LL/MW), linfoma linfocítico pequeño (LLP) o linfoma de la zona marginal (LZM). En otra variación, el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a y/o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa a al menos una terapia contra el linfoma folicular (LF). En otra variación, el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a y/o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa a al menos una terapia contra el linfoma de células B grandes difuso (LCBGD). En otra variación, el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a y/o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa a al menos una terapia contra linfoma de células del manto (LCM). En otra variación, el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a y/o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa a al menos una terapia contra leucemia linfocítica crónica (LLC). En otra variación, el sujeto es un ser humano que es (i) refractario a y/o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con, y/o (iii) tiene una exposición previa a al menos una terapia contra un inhibidor de fosfatidilinositol-3 quinasa, inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton o un tratamiento con receptor de células B contra la leucemia linfocítica crónica (LLC).

[0314] En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos una, al menos dos, al menos tres o al menos cuatro terapias contra el cáncer (que incluyen, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales) seleccionadas de fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia como CHOP (por sus siglas en inglés, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hiperCVAD (rituximab-hiperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; Yodo-131 tositumomab (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP

(rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamicina[®], ciclofosfamida, etopósido).

[0315] A continuación, se describen otros ejemplos de tratamientos de quimioterapia (que incluyen quimioterapias estándar o experimentales). Además, el tratamiento de ciertos linfomas es revisado en Cheson, B.D., Leonard, J.P., “Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma” *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; y Wierda, W.G., “Current and Investigational Therapies for Patients with CLL” *Hematology* 2006, p. 285-294. Los patrones de incidencia del linfoma en Estados Unidos se describen en Morton, L.M. y otros. “Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001” *Blood* 2006, 107(1), p. 265-276.

[0316] Por ejemplo, el tratamiento de linfomas no Hodgkin (LNH), especialmente linfomas de células B, incluyen el uso de anticuerpos monoclonales, enfoques de la quimioterapia estándar (por ejemplo, CHOP, CVP, FCM, MCP y tratamientos similares), radioinmunoterapia y combinaciones de los mismos, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia. Los ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el linfoma no Hodgkin/cáncer de células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos humanos o humanizados anti-CD20, lumiliximab, anti-TRAIL, bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40, y anti-CD74. Los ejemplos de agentes de anticuerpos experimentales utilizados en el tratamiento del linfoma no Hodgkin/cáncer de células B incluyen ofatumumab, ha20, PRO131921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab y bevacizumab. Los ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para el linfoma no Hodgkin/cáncer de células B incluyen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona), CVP (ciclofosfamida, vincristina and prednisona), MCP (mitoxantrona, clorambucilo y prednisolona), R-CHOP (rituximab más

CHOP), R-FCM (rituximab más FCM), R-CVP (rituximab más CVP) y R-MCP (R-MCP). Los ejemplos de radioinmunoterapia para el linfoma no Hodgkin/cáncer de células B incluyen ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 y tositumomab marcado con yodo-131.

[0317] En otro ejemplo, los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (LCM) incluyen combinación de quimioterapias como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina) y FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona). Además, estos regímenes pueden ser complementados con el anticuerpo monoclonal rituximab (Rituxan) para crear combinación de terapias R-CHOP, R-hiperCVAD y R-FCM. Otros enfoques incluyen combinación de cualesquiera terapias anteriores con trasplante de células madre o tratamiento con ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido). Otros enfoques para tratar el linfoma de células del manto incluyen inmunoterapia utilizando anticuerpos monoclonales como Rituximab (Rituxan). Rituximab puede ser utilizado para el tratamiento del cáncer de células B indolente, incluyendo linfoma de la zona marginal, MW, LLC y linfoma linfocítico pequeño. Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, donde un anticuerpo monoclonal es combinado con una partícula radioisotópica, como tositumomab de yodo-131 (Bexxar[®]) y ibritumomab tiuxetan marcado con itrio-90 (Zevalin[®]). En otro ejemplo, Bexxar[®] se utiliza en tratamientos secuenciales con CHOP. Otro ejemplo de inmunoterapia incluye el uso de vacunas contra el cáncer, que está basada en la composición genética del tumor de un sujeto. Un ejemplo de vacuna contra el cáncer es GTO-99 (MyVax[®]). Otros enfoques para tratar el linfoma de células del manto incluyen trasplante de células madre autólogas junto con una quimioterapia de dosis altas o el tratamiento del linfoma de células del manto incluye la administración de inhibidores de proteasoma, como Velcade[®] (bortezomib o PS-341), o agentes antiangiogénicos, como talidomida, especialmente en combinación con Rituxan. Otro enfoque de tratamiento es administrar fármacos que lleven a la degradación de la proteína

Bcl-2 y aumenten la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, como oblimersen (Genasense) en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Otro enfoque de tratamiento incluye la administración de inhibidores mTOR, que pueden lograr la inhibición del crecimiento celular y aún de la muerte celular; un ejemplo enunciativo es Temsirolimus (CCI-779), y Temsirolimus en combinación con Rituxan[®], Velcade[®] u otros agentes quimioterapéuticos.

[0318] Se han divulgado otras terapias recientes para el LCM (*Nature Reviews*; Jares, P. 2007). Dichos ejemplos incluyen Flavopiridol, PD0332991, R-roscovitina (Selicilib, CYC202), sulfona estirilo, Obatoclax (GX15-070), TRAIL, Anti-TRAIL DR4 y anticuerpos DR5, Temsirolimus (CCI-779), Everolimus (RAD001), BMS-345541, Curcumina, Vorinostat (SAHA), Talidomida, lenalidomida (Revlimid[®], CC-5013) y Geldanamicina (17-AAG).

[0319] Los ejemplos de otros agentes terapéuticos utilizados para tratar la macroglobulinemia de Waldeström (MW) incluyen perifosina, bortezomib (Velcade[®]), rituximab, citrato de sildenafil (Viagra[®]), CC-5103, talidomida, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2- anti-CD22), simvastatina, enzastaurina, campath-1H, dexametasona, DT PACE, oblimersen, antineoplaston A10, antineoplaston AS2-1, alemtuzumab, beta aletina, ciclofosfamida, hidrocliclorido de doxorubicina, prednisona, sulfato de vincristina, fludarabina, filgrastim, melfalán, interferón alfa recombinante, carmustina, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, melfalán, dolastatina 10, indio In 111 anticuerpo monoclonal MN-14, epratuzumab itrio Y 90 humanizado, globulina antitímocítica, busulfano, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetil, linfocitos alogénicos terapéuticos, ibritumomab tiuxetan itrio Y 90, sirolimútas, tacrolimús, carboplatino, tiotepa, paclitaxel, aldesleucina, inferferón alfa recombinante, docetaxel, ifosfamida, mesna, interleucina-12 recombinante, interleucina-11 recombinante, inhibidor ABT-263 de la proteína de la familia Bcl-2, denileucuba diftitox, tanespimicina, everolimus, pegfilgrastim, vorinostat, alvocidib, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante,

linfocito agresor activado con linfocina, amifostina trihidratada, aminocamptotecina, clorhidrato de irinotecán, acetato de caspofungina, clofarabina, epoetina alfa, nelarabina, pentostatina, sargramostim, tartrato de vinorelbina, vacuna de péptido análogo WT-1, vacuna de péptido WT1 126-134, fenretinida, ixabepilona, oxaliplatino, anticuerpo monoclonal CD19, anticuerpo monoclonal CD20, ácido graso omega-3, clorhidrato de mitoxantrona, acetato de octreotida, tositumomab y yodo I-131 tositumomab, gadolinio motexafin, trióxido de arsénico, tipifarnib, HSPPC-96 derivado de tumor humano autólogo, veltuzumab, briostatina 1 y clorhidrato de doxorubicina liposomal pegilada, y cualquier combinación de las mismas.

[0320] Los ejemplos de procedimientos terapéuticos utilizados en el tratamiento de la MW incluyen trasplante de células madre de la sangre periférica, trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, trasplante autólogo de médula ósea, terapia con anticuerpos, terapia biológica, terapia con inhibidores de enzimas, radiación total del cuerpo, infusión de células madre, ablación de médula ósea con apoyo de células madre, trasplante de células madre de la sangre periférica de tratamiento *in vitro*, trasplante de sangre del cordón umbilical, técnica de inmunoenzimas, estudio farmacológico, terapia de rayos gama cobalto-60 bajo-LET, bleomicina, cirugía convencional, terapia de radiación y trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas no-mielodepresor.

[0321] Los ejemplos de otros agentes terapéuticos utilizados para el tratamiento del linfoma de células B grandes difuso (LCBGD) terapias con fármacos (*Blood* 2005 Abramson, J.) incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes listados para el tratamiento de Waldenström, y cualquier combinación de los mismos, como ICE y R-ICE.

[0322] Los ejemplos de otros agentes terapéuticos utilizados para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) (Spectrum, 2006, Fernandes, D.) incluyen clorambucilo (Leukeran), ciclofosfamida (Cyloxan, Endoxan, Endoxana,

Cyclostin), fludarabina (Fludara), pentostatina (Nipent), cladribina (Leustarin), doxorubicina (Adriamycin[®], Adriblastina), vincristina (Oncovin), prednisona, prednisolona, alemtuzumab (Campath, MabCampath), muchos de los agentes listados para el tratamiento de Waldenström, y combinación de quimioterapia y quimioinmunoterapia, incluyendo el régimen de combinación común: CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona), R-CVP (rituximab-CVP), ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), R-ICE (rituximab-ICE), FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab) y FR (fludarabina, rituximab).

[0323] En otro aspecto, el presente documento proporciona un método para sensibilizar un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que es (i) refractario a al menos un tratamiento de quimioterapia, o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con quimioterapia, o (iii) ambos (i) y (ii), donde el método consiste en la administración al sujeto de composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento. Un sujeto que está sensibilizado es un sujeto que responde al tratamiento que consiste en la administración de composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento, o que no ha desarrollado resistencia a dicho tratamiento.

[0324] En otro aspecto, el presente documento proporciona métodos para tratar un sujeto (por ejemplo, un ser humano) contra el cáncer, con comorbilidad, donde el tratamiento también es efectivo para el tratamiento de la comorbilidad. Una “comorbilidad” respecto del cáncer es una enfermedad que ocurre al mismo tiempo que el cáncer.

[0325] En algunas realizaciones, el presente documento proporciona métodos para tratar un sujeto (por ejemplo, un ser humano) contra la leucemia linfocítica crónica (LLC), con comorbilidad, donde el tratamiento también es efectivo para el tratamiento de la comorbilidad. Muchos sujetos con LLC tendrán una o más enfermedades, por ejemplo enfermedades que afectan el sistema circulatorio, los

sistemas cardiovasculares, los sistemas endocrino y metabólico, el sistema genitourinario, el sistema musculoesquelético, el sistema respiratorio, el sistema neurológico, los sistemas gastrointestinales superior e inferior, el sistema psiquiátrico, los sistemas otorrinolaringológicos, el sistema renal o el sistema hepático. Las morbilidades específicas de LLC incluyen, a modo enunciativo, uno o más cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin de células T, próstata, colon, intestino delgado, tracto ginecológico y urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, cardiomiopatía, enfermedad de las válvulas cardíacas, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, derrame cerebral), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las articulaciones, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria de colon, trastornos psiquiátricos, enfermedad de tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis (Satram-Hoang y otros, *Journal of Cancer Therapy*, 2013; 4:1321-1329; Thurmes y otros, *Leukemia & Lymphoma*, 2008; 49(1):49-56).

[0326] En algunas realizaciones, un método para tratar una comorbilidad de LLC en un sujeto (por ejemplo, un ser humano), donde el método consiste en la administración al sujeto de composiciones farmacéuticas (incluyendo, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la comorbilidad es seleccionada del grupo integrado por uno o más cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin de células T, próstata, colon, intestino delgado, tracto ginecológico y urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, cardiomiopatía, enfermedad de las válvulas cardíacas, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, derrame cerebral), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las articulaciones, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria de colon, trastornos

psiquiátricos, enfermedad de tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis.

Monoterapia y terapias combinadas

[0327] El presente documento proporciona métodos de tratamiento en los cuales las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento son administradas a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), tales como la sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es el único agente terapéutico administrado al sujeto. El presente documento también proporciona métodos de tratamiento en los cuales las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento son administradas a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales u otras terapias. Tanto la monoterapia como la combinación de terapias se prevén y describen para ser utilizadas en los métodos que se detallan en el presente documento, tal como en un método para tratar cualesquiera enfermedades o afecciones que se detallan en el presente documento y con cualquier sujeto detallado en el presente documento.

Monoterapia

[0328] En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda consiste en la administración a un sujeto en necesidad de las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento, donde el sujeto no está sometido a una terapia para la misma enfermedad o afección con otro agente o procedimiento.

[0329] En algunas realizaciones, donde las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento son administradas como una monoterapia al sujeto que ha sido diagnosticado con cáncer o se sospecha que lo padece, el sujeto puede ser un ser humano que (i) es refractario a al menos una terapia contra el cáncer, o (ii) está en recidiva luego del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, o ambos (i) y (ii). En algunas realizaciones, el sujeto es refractario a al menos dos, al menos tres o al menos cuatro terapias contra el cáncer (que incluyen, por ejemplo, quimioterapias estándar o experimentales). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sujeto puede ser un ser humano que es (i) refractario a una terapia que utiliza un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (por ejemplo, bendamustina), un análogo de la purina (por ejemplo, fludarabina), una antraciclina o una combinación de las mismas; (ii) está en recidiva luego del tratamiento con al menos un anticuerpo anti-CD20, un agente alquilante (por ejemplo, bendamustina), un análogo de la purina (por ejemplo, fludarabina), una antraciclina o una combinación de las mismas, o ambos (i) y (ii).

[0330] Un sujeto ser humano que es refractario a al menos una terapia contra el cáncer y/o está en recidiva luego del tratamiento con al menos una terapia contra el cáncer, como se describe anteriormente, puede haberse sometido a una o más terapias previas. En algunas realizaciones, dichos sujetos se han sometido a una, dos, tres o cuatro, o al menos a una, al menos a dos, al menos a tres, al menos a cuatro o al menos a cinco o entre una y diez, entre una y nueve, entre una y ocho, entre una y siete, entre una y seis, entre una y cinco o entre una y cuatro, terapias contra el cáncer antes del tratamiento que utiliza los métodos descritos en el presente documento (por ejemplo, antes de la administración de las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento como una monoterapia).

[0331] Debe entenderse que cuando un sujeto (por ejemplo, un ser humano) es tratado con un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, como una monoterapia, el sujeto también puede someterse a una o más terapias que no son terapias contra el cáncer.

[0332] En algunas realizaciones, un método para tratar una comorbilidad de un cáncer, incluyendo, a modo enunciativo, LLC, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que ha sido diagnosticado con cáncer, por ejemplo LLC, donde el método consiste en la administración al sujeto de una terapia para tratar la comorbilidad en combinación con las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, la comorbilidad es seleccionada de un grupo integrado por uno o más cánceres (por ejemplo, cáncer de mama, cabeza y cuello, pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin de células T, próstata, colon, intestino delgado, tracto ginecológico y urinario), hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad de arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, cardiomiopatía, enfermedad de las válvulas cardíacas, fibrilación auricular, enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, derrame cerebral), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las articulaciones, úlcera péptica, enfermedad inflamatoria de colon, trastornos psiquiátricos, enfermedad de tiroides, hiperplasia benigna de próstata, diabetes mellitus y osteoartritis.

Terapias combinadas

[0333] En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda consiste en la administración a un sujeto en necesidad (por ejemplo, un ser humano) de las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento, junto con una o más terapias adicionales (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales), que pueden ser útiles para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

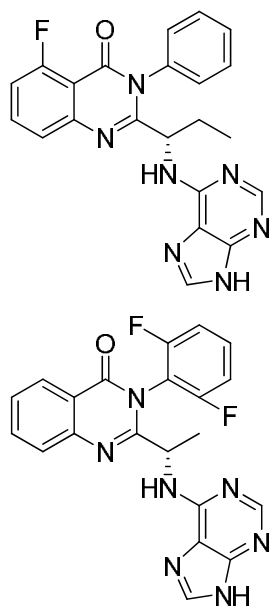
[0334] En algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda consiste en la administración a un sujeto en necesidad de las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento, junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser anterior, simultáneo o posterior al tratamiento con las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento, están combinadas con otro agente activo en una única presentación farmacéutica.

[0335] El presente documento también proporciona métodos de tratamiento en los cuales las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas), descritas en el presente documento, son administradas a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), que ha sido diagnosticado con cáncer o se sospecha que lo padece, en combinación con una o más terapias adicionales, incluyendo una o más terapias contra el cáncer descritas anteriormente. De esta manera, en algunas realizaciones, el método para tratar el cáncer en un sujeto en necesidad (por ejemplo, un ser humano) consiste en la administración al sujeto de las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento, junto con una o más terapias adicionales, que pueden ser útiles para tratar el cáncer. La terapia adicional o las terapias adicionales pueden involucrar la administración de uno o más agentes terapéuticos.

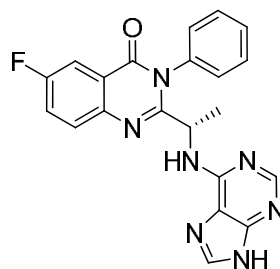
[0336] En un aspecto, el presente documento proporciona un método para tratar el cáncer en un ser humano en necesidad que consiste en administrar al ser humano las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento, y un agente terapéutico adicional. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el tratamiento del cáncer puede incluir, por ejemplo, leucemia, linfoma y tumores sólidos.

[0337] El agente terapéutico adicional puede ser uno o más agentes. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), incluyendo por ejemplo, Compuestos A, B, C y D, cuyas estructuras se proporcionan a continuación.

Compuesto A

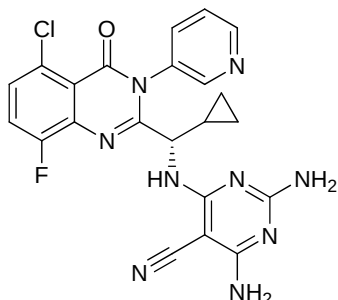


Compuesto B



Compuesto C

Compuesto D



[0338] En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser inhibidores de lisil oxidasa homólogo 2 (LOXL2) o una sustancia que aglutine LOXL2, incluyendo por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) con un isotipo de la inmunoglobulina IgG4 dirigido contra LOXL2 humana. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) o una sustancia que aglutine ASK-1. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de una quinasa de Janus, como JAK1 o JAK2, o una sustancia que aglutine una quinasa de Janus, como JAK1 o JAK2. En una realización, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales es momelotinib. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton. En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor del linfoma de células B (LCB). En algunas variaciones, el inhibidor LCB es un inhibidor LCB-2. En una variación, el inhibidor LCB es ABT-199.

[0339] En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser fludarabina, rituximab, obinutuzumab, agentes alquilantes, alemtuzumab y otros tratamientos de quimioterapia como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona); R-CHOP (rituximab-CHOP); hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina,

doxorubicina, dexametasona, metotrexato, citarabina); R-hiperCVAD (rituximab-hiperCVAD); FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); R-FCM (rituximab, fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrona); bortezomib y rituximab; temsirolimus y rituximab; temsirolimus y Velcade®; Iodine-131 tositumomab (Bexxar®) y CHOP; CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); R-CVP (rituximab-CVP); ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido); R-ICE (rituximab-ICE); FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab); FR (fludarabina, rituximab); y D.T. PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, Adriamycin®, ciclofosfamida, etopósido).

[0340] En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales pueden ser un alcaloide de la vinca. En una variación, el alcaloide de la vinca es seleccionado de un grupo integrado por vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, desoxivincaminol, vincaminol, vinburnina, vincamajina y vineridina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertas variaciones, al menos un alcaloide de la vinca es seleccionado del grupo integrado por vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, desoxivincaminol, vincaminol, vinburnina, vincamajina y vineridina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas variaciones, el alcaloide de la vinca es seleccionado del grupo integrado por vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otras variaciones, el alcaloide de la vinca es seleccionado del grupo integrado por vincristina y vinblastina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una variación, el alcaloide de la vinca es vincristina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra variación, el alcaloide de la vinca es vinblastina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. De esta manera, en un aspecto, se proporciona un método para tratar el cáncer en un ser humano en necesidad que consiste en administrar al ser humano las composiciones farmacéuticas (que incluyen, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento; y un alcaloide de la vinca o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0341] En otras realizaciones, la terapia adicional o las terapias adicionales pueden ser cualquier monoterapia o terapias combinadas adecuadas para tratar la leucemia, incluyendo, por ejemplo, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfocítica aguda (LLA) y/o leucemia mieloide aguda (LMA).

[0342] En otras realizaciones, el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales puede ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con el agente terapéutico adicional o los agentes terapéuticos adicionales puede ser anterior, simultáneo o posterior al tratamiento con la composición farmacéutica descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento está combinada con otro agente terapéutico en una única presentación farmacéutica. Las terapias antitumorales adecuadas que pueden utilizarse en combinación con al menos una entidad química descrita en el presente documento incluyen, a modo enunciativo, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorrubicina o una combinación que consiste en al menos uno de los agentes quimioterapéuticos anteriores. Los agentes antitumorales radioterapéuticos también pueden utilizarse, ya sea solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

[0343] La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede ser útil como agente quimiosensibilizante y, de esta manera, puede ser útil en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen el proceso de apoptosis.

[0344] El presente documento también proporciona un método para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, consiste en administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sometido a quimioterapia, un agente quimioterapéutico junto con la composición farmacéutica descrita en el presente documento en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico. Algunos ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden utilizarse en combinación con entidades

químicas que se describen en el presente documento incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotesina o topotecán), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalano y BCNU), agentes dirigidos contra las tubulinas (por ejemplo, taxol y vinblastina), y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos como el anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas).

[0345] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento se utiliza en combinación con Rituxan® (rituximab) u otros agentes que funcionan reduciendo selectivamente el CD20+ células B.

[0346] Se incluyen métodos de tratamiento en los cuales la composición farmacéutica descrita en el presente documento se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, a modo enunciativo, antiinflamatorios no esteroides (AINE), inhibidores no específicos y específicos de COX-2 enzima ciclooxigenasa, compuestos con oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas del receptor de factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato. Los ejemplos de AINE incluyen, a modo enunciativo, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenac, combinaciones de diclofenac sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, cetoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxiclrocina. Los ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe COX-2 con un IC50 que es al menos 50 veces menor que el IC50 para COX-1) tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

[0347] En otra realización, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, a modo enunciativo, ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico y salicilatos de colina y magnesio. El agente antiinflamatorio puede ser también corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede elegirse entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de

prednisolona sódica y prednisona. En algunas realizaciones, el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de oro sódico o auranofina. En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como la leflunomida.

[0348] En algunas realizaciones, se usan combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab, un antagonista de TNF, tal como etanercept o infliximab, el cual es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

[0349] En algunas realizaciones, se usan combinaciones en las que al menos un agente terapéutico es un compuesto inmunosupresor como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

[0350] Se debe entender que se puede utilizar cualquier combinación de los agentes terapéuticos adicionales que se describen anteriormente, como si cada combinación fuera individualmente enumerada. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los agentes terapéuticos adicionales incluyen un inhibidor de PI3K y un inhibidor de LOXL2.

Kits

[0351] En el presente documento también se proporcionan los kits que contienen las composiciones farmacéuticas (incluyendo, por ejemplo, los comprimidos y las presentaciones farmacéuticas) descritas en el presente documento.

[0352] En un aspecto, se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica integrada por: una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma y un excipiente farmacéutico. En algunos aspectos, se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica integrada por: una

sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I y un excipiente farmacéutico. En un aspecto, se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica integrada por: una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I y un excipiente farmacéutico. En ciertos aspectos, se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica integrada por: una sal de mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma y un excipiente farmacéutico. En otros aspectos, se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica integrada por: una sal de mesilato hidratada de la Fórmula IA o IB y un excipiente farmacéutico. En un aspecto, se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica integrada por: el polimorfo Forma 3 y un excipiente farmacéutico. En otro aspecto, se proporciona un kit que contiene una composición farmacéutica integrada por: el polimorfo Forma 7 y un excipiente farmacéutico.

[0353] En una variación, la sal de mesilato es sal de bismesilato de la Fórmula IA. En una variación particular, la sal de mesilato es Forma 3 o sal de bismesilato de la Fórmula IA, Forma 7 de la sal de bismesilato de la Fórmula IA, o una mezcla de las mismas. Como se describe en el presente documento, la Forma 3 y la Forma 7 son formas polimórficas de una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I. Por ejemplo, la Forma 3 es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I.

[0354] En un aspecto, el kit contiene las instrucciones para su uso en el tratamiento del cáncer o las afecciones inflamatorias. En una variación particular, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para tratar el cáncer, incluyendo por ejemplo, la leucemia o el linfoma. En ciertas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente (LNHi), LNHi refractario, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de

Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de células B grandes difuso (LCBGD), linfoma linfoplasmacítico (LL) y linfoma de la zona marginal (LZM). En ciertas realizaciones, el cáncer es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente (LNHi), LNHi refractario, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B y linfoma de células B grandes difuso (LCBGD). En una realización, el cáncer es leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), o leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B). En algunas realizaciones, el cáncer es LCM, LCBGD, LNHi, LF, LZM, LL, LLP o MW. En otras realizaciones, el cáncer es LLC, LCM, LCBGD, LNHi (que incluye, por ejemplo, LNHi no LF) o LF.

[0355] El linfoma no Hodgkin abarca las enfermedades de células B indolentes que incluyen, por ejemplo, linfoma folicular, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenström y linfoma de zona marginal, así como también los linfomas agresivos que incluyen, por ejemplo, linfoma de Burkitt, linfoma de células B grandes difuso (LCBGD) y linfoma de células del manto (LCM). En una realización, el cáncer es linfoma no Hodgkin indolente (LNHi). En otra realización, el cáncer es LNHi no LF.

[0356] En una variación particular, las instrucciones están dirigidas al uso de la composición farmacéutica para tratar una enfermedad autoinmune. Ciertas realizaciones de una enfermedad autoinmune incluyen asma, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus.

[0357] Cualquier composición farmacéutica proporcionada en el presente documento puede ser utilizada en los kits, al igual que si toda y cada composición estuviera específica e individualmente enumerada para utilizar un kit. Por

ejemplo, en una realización un kit puede comprender: a) aprox. 34 % p/p de una sal de mesilato (incluyendo, por ejemplo, una sal de monomesilato o bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I; b) aprox. 15 % p/p de HPMC; c) aprox. 22 % p/p de manitol; d) aprox. 10 % p/p de crospovidona; y e) aprox. 1 % p/p a aprox. 3 % p/p de poloxámero. En otra realización, un kit puede comprender: a) aprox. 34 % p/p de una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; b) aprox. 15 % p/p de HPMC; c) aprox. 22 % p/p de manitol; d) aprox. 10 % p/p de crospovidona; y e) aprox. 1 % p/p a aprox. 3 % p/p de poloxámero. En otra realización, un kit puede comprender: a) aprox. 34 % p/p de un sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; b) aprox. 15 % p/p de HPMC; c) aprox. 22 % p/p de manitol; d) aprox. 10 % p/p de crospovidona; y e) aprox. 1 % p/p a aprox. 3 % p/p de poloxámero. En otra realización, un kit puede comprender: a) aprox. 34 % p/p del polimorfo Forma 3, del polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos; b) aprox. 15 % p/p de HPMC; c) aprox. 22 % p/p de manitol; d) aprox. 10 % p/p de crospovidona; y e) aprox. 1 % p/p a aprox. 3 % p/p de poloxámero.

Artículos manufacturados

[0358] Se proporcionan los artículos manufacturados que integran un envase con una composición farmacéutica que consiste en una sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal de monomesilato, una sal de bismesilato o una combinación de las mismas) de un compuesto de la Fórmula I y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. El artículo manufacturado puede ser un frasco, un vial, una ampolla, un aplicador descartable de uso único o artículos similares. El envase puede estar formado por una variedad de materiales, como vidrio o plástico y en un aspecto también contiene una etiqueta sobre o adjunta al envase que indica instrucciones para el uso en el tratamiento del cáncer o las afecciones inflamatorias.

[0359] En un aspecto, se proporciona un artículo manufacturado que comprende una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I o un hidrato

de la misma. En ciertos aspectos, se proporciona un artículo manufacturado que comprende una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I. En un aspecto, se proporciona un artículo manufacturado que comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I. En ciertos aspectos, se proporciona un artículo manufacturado que comprende una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma. En otros aspectos, se proporciona un artículo manufacturado que comprende una sal de mesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula IA o IB. En un aspecto, se proporciona un artículo manufacturado que comprende el polimorfo Forma 3. En un aspecto, se proporciona un artículo manufacturado que comprende el polimorfo Forma 7. En cualquiera de las realizaciones anteriores, el artículo manufacturado también puede comprender una etiqueta con instrucciones para usar la sal de mesilato.

[0360] También se proporcionan las presentaciones farmacéuticas de la composición farmacéutica que consiste en sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal de monomesilato o una sal de bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, se proporciona una dosis unitaria que comprende una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma. En ciertos aspectos, se proporciona una dosis unitaria que comprende una sal de bismesilato hidratada de un compuesto de la Fórmula I. En un aspecto, se proporciona una dosis unitaria que comprende una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I. En ciertos aspectos, se proporciona una dosis unitaria que comprende una sal de mesilato de la Fórmula IA o IB, o un hidrato de la misma. En otros aspectos, se proporciona una dosis unitaria que comprende una sal de mesilato hidratada de la Fórmula IA o IB. En un aspecto, se proporciona una dosis unitaria que comprende el polimorfo Forma 3. En un aspecto, se proporciona una dosis unitaria que comprende el polimorfo Forma 7. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la dosis unitaria es un comprimido.

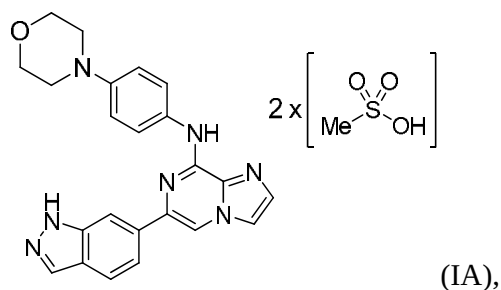
[0361] Cualquier composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación puede ser utilizada en los artículos manufacturados, al igual que si

toda y cada composición estuviera específica e individualmente enumerada para usar un artículo manufacturado. Por ejemplo, en una realización, un artículo manufacturado puede comprender: a) aprox. 34 % p/p de una sal de mesilato (que incluye, por ejemplo, una sal de monomesilato o bismesilato) de un compuesto de la Fórmula I; b) aprox. 15 % p/p de HPMC; c) aprox. 22 % p/p de manitol; d) aprox. 10 % p/p de crospovidona; y e) aprox. 1 % p/p a aprox. 3 % p/p de poloxámero. En otra realización, un artículo manufacturado puede comprender: a) aprox. 34 % p/p de una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma; b) aprox. 15 % p/p de HPMC; c) aprox. 22 % p/p de manitol; d) aprox. 10 % p/p de crospovidona; y e) aprox. 1 % p/p a aprox. 3% p/p de poloxámero. En otra realización, un artículo manufacturado puede comprender: a) aprox. 34 % p/p de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I; b) aprox. 15 % p/p de HPMC; c) aprox. 22 % p/p de manitol; d) aprox. 10 % p/p de crospovidona; y e) aprox. 1 % p/p a aprox. 3 % p/p de poloxámero. En otra realización, un artículo manufacturado puede comprender: a) aprox. 34 % p/p del polimorfo Forma 3, polimorfo Forma 7, o una combinación de los mismos; b) aprox. 15 % p/p de HPMC; c) aprox. 22 % p/p de manitol; d) aprox. 10 % p/p de crospovidona; y e) aprox. 1 % p/p a aprox. 3 % p/p de poloxámero.

REALIZACIONES ENUMERADAS

[0362] Las siguientes realizaciones enumeradas representan algunos aspectos de la invención.

1. Una composición farmacéutica comprende una sal de bismesilato de la Fórmula IA



y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica de la realización 1, donde la sal de bismesilato de la Fórmula IA es formulada como un comprimido.
3. La composición farmacéutica de la realización 2, donde la sal de bismesilato de la Fórmula IA es formulada como un comprimido de dispersión sólida.
4. La composición farmacéutica de la realización 3, donde el comprimido de dispersión sólida es un comprimido de dispersión sólida secada por atomización.
5. La composición farmacéutica de la realización 3 o 4, donde al menos polímero farmacéuticamente aceptable forma una matriz polimérica.
6. La composición farmacéutica de la realización 5, donde la sal de bismesilato de la Fórmula IA se dispersa dentro de la matriz polimérica.
7. La composición farmacéutica de la realización 2, donde el comprimido es un comprimido de granulación seca.
8. La composición farmacéutica de la realización 7, donde la sal de bismesilato de la Fórmula IA es el polimorfo Forma 3 que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ (+0,2°) a 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1.
9. La composición farmacéutica de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 8, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación.
10. La composición farmacéutica de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 8, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa.

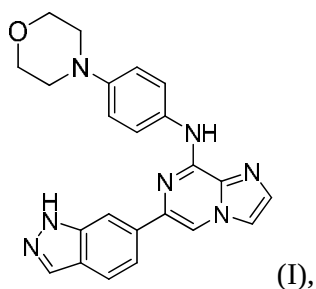
11. La composición farmacéutica de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 10, además comprende al menos un diluyente.
12. La composición farmacéutica de la realización 11, donde al menos un diluyente es manitol.
13. La composición farmacéutica de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 12, además comprende uno o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.
14. Una presentación farmacéutica que comprende una composición farmacéutica de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 13.
15. La presentación farmacéutica de la realización 14, donde la presentación farmacéutica es un comprimido.
16. Un artículo manufacturado que comprende una composición farmacéutica de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 13, o una presentación farmacéutica de la realización 14 o 15.
17. Un método para tratar una afección en un sujeto en necesidad, que consiste en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 13 o una cantidad terapéuticamente efectiva de una presentación farmacéutica de la realización 14 o 15, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por cáncer y enfermedades autoinmunes.
18. El método de la realización 17, donde el sujeto es un ser humano.
19. El método de la realización 17 o 18, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin indolente

(LNHi), LNHi refractario, linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B y linfoma de células B grandes difuso (LCBGD).

20. El método de la realización 17 o 18, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por asma, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus.

21. Una composición que comprende:

(i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma, y

(ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. La composición de la realización 21, donde la sal de bismesilato es una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

23. La composición de la realización 21 o 22, donde la sal de bismesilato es un polimorfo que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ, 2θ de más o menos 0,2 grados, a 7,7, 12,9, 17,7, y 18,1.

24. La composición de la realización 23, donde la sal de bismesilato es un polimorfo que tiene un patrón de difracción de rayos X que además comprende reflexiones 2θ, 2θ de más o menos 0,2 grados, a 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1.

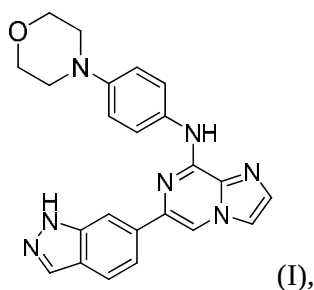
25. La composición de la realización 21, donde la sal de bismesilato es un polimorfo que se caracteriza por una celda unitaria determinada por la

cristalografía de rayos X del cristal, de las siguientes dimensiones: $a = 8,7831(6)$ Å; $b = 11,8484(8)$ Å; $c = 14,2485(10)$ Å; $\alpha = 98,108(6)^\circ$; $\beta = 100,955(6)^\circ$; $\gamma = 98,861(6)^\circ$.

26. La composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 21 al 25, además comprende ácido metansulfónico.

27. Una composición que comprende:

(i) un compuesto de la Fórmula I:



o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; y

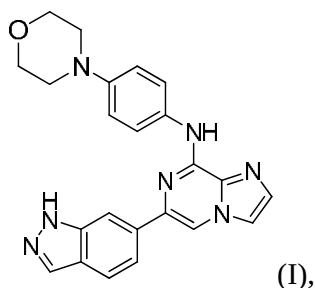
(iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

28. La composición de la realización 27, donde el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, están presentes en la composición en una relación molar entre el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, entre 2:1 y 3:1, entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aprox. 2,3:1, o aprox. 2,4:1.

29. La composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 21 al 28, donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un polímero farmacéuticamente aceptable.

30. La composición de la realización 29, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación.
31. La composición de la realización 29, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable no es iónico.
32. La composición de la realización 29, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo integrado por hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona, povidona, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa etílica, piroxilina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, polietilenglicol y polivinil caprolactam - polivinil acetato - polietilenglicol.
33. La composición de la realización 32, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa.
34. La composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 29 al 33, donde la composición comprende una matriz polimérica que se puede obtener de al menos un polímero farmacéuticamente aceptable.
35. La composición de la realización 34, donde el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, y el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, están dispersos dentro de una matriz polimérica.
36. La composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 21 al 35, además comprende agua.
37. La composición de las realizaciones 21, 22 y 26 al 36, donde la composición es una solución de alimentación para secado por atomización.
38. La composición de las realizaciones 21, 22 y 26 al 35, donde la composición es un polvo atomizado.
39. La composición de la realización 38, donde el polvo es no cristalino.

40. La composición de la realización 38 o 39, donde la partícula se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , 2θ de más o menos 0,2 grados, a 6,3 y entre 26,1 y 26,6.
41. La composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 21 al 25 y del 38 al 40, donde la composición es un comprimido.
42. La composición de la realización 41 además comprende al menos un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un tensioactivo, un deslizante o un lubricante, o cualesquiera combinaciones de ellos.
43. La composición de la realización 42, donde al menos un diluyente es manitol.
44. La composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 41 al 43, además comprende uno o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.
45. Un método para fabricar un comprimido que comprende:
- a) formación de polvo atomizado de una solución de alimentación, donde la solución de alimentación comprende:
 - (i) un compuesto de la Fórmula I:



o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo;

(iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

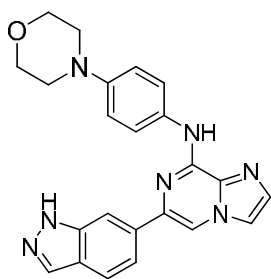
(iv) agua; y

- b) granulación por vía seca del polvo atomizado y al menos un excipiente adicional farmacéuticamente aceptable para formar un granulado; y
- c) compresión del granulado para formar el comprimido.

46. El método de la realización 45, donde el ácido metansulfónico o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo, están presentes en la solución de alimentación en una relación molar entre el ácido metansulfónico o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo, entre 2:1 y 3:1, entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aprox. 2,3:1, o aprox. 2,4:1.

47. Un método de fabricación de un comprimido que comprende:

- a) granulación por vía seca de:
 - (i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:



(I),

o un hidrato de la misma, y

- (ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar un granulado; y
- b) compresión del granulado para formar el comprimido.

48. Un comprimido producido de acuerdo con el método de cualesquiera realizaciones enumeradas del 44 al 47.

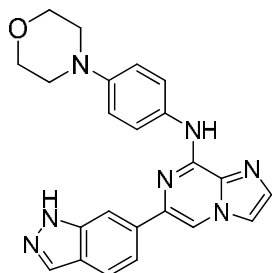
49. Una presentación farmacéutica que comprende la composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 21 al 35 y del 38 al 44, o el comprimido de la realización 48.
50. Un artículo manufacturado que comprende la composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 21 al 35 y del 38 al 44, o el comprimido de la realización 48, o una presentación farmacéutica de la realización 49.
51. Un método para tratar una afección en un sujeto en necesidad que consiste en administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de las realizaciones enumeradas del 21 al 35 y del 38 al 44, o una cantidad terapéuticamente efectiva de un comprimido de la realización 48, o una cantidad terapéuticamente efectiva de una presentación farmacéutica de la realización 49, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por cáncer y enfermedades autoinmunes.
52. El método de la realización 51, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B y linfoma de células B grandes difuso (LCBGD).
53. El método de la realización 52, donde la afección no es un linfoma no Hodgkin (LNH).
54. El método de la realización 53, donde el LNH es linfoma no Hodgkin indolente (LNHi).
55. El método de la realización 54, donde el LNHi es LNHi refractario o LNHi no LF.

56. El método de la realización 51, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por asma, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus.

57. Un método de preparación de la solución de alimentación para secado por atomización, que comprende una combinación de:

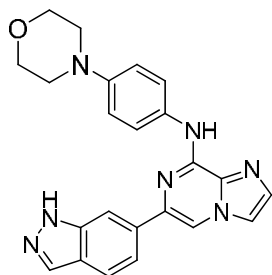
(i) tanto:

(A) un compuesto de la Fórmula I:



(I), como un
ácido metansulfónico; o

(B) una sal de mesilato de un compuesto de la Fórmula I:



(I), o un hidrato de la misma;

(ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(iii) agua

para formar una solución de alimentación.

58. El método de la realización 57, donde la sal de mesilato, o un hidrato de la misma, es combinada con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y agua para formar la solución de alimentación, y donde el método además

comprende una combinación de ácido metansulfónico con la solución de alimentación.

59. El método de la realización 57 o 58, donde la sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma.

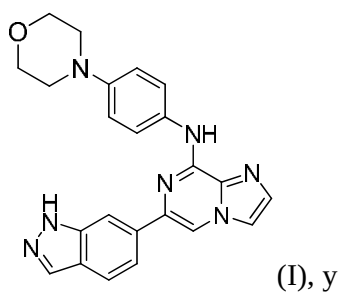
60. El método de la realización 59, donde la sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, es una sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I.

61. El método de la realización 60, donde la sal de bismesilato hidratada del compuesto de la Fórmula I es una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

62. Una solución de alimentación para el secado por atomización preparada de acuerdo con el método de cualesquiera realizaciones enumeradas del 58 al 61.

63. Una solución de alimentación que comprende:

(i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:

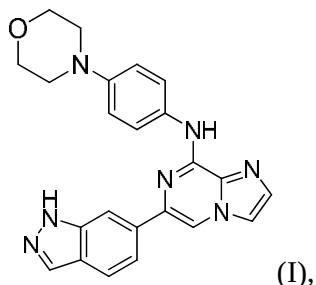


(ii) un excipiente.

64. La solución de alimentación de la realización 63 además comprende ácido metansulfónico.

65. Una solución de alimentación que comprende:

(i) un compuesto de la Fórmula I:



o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; y

(iii) un excipiente.

66. La solución de alimentación de la realización 65, donde el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, están presentes en la composición en una relación molar del ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, entre 2:1 y 3:1, entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aprox. 2,3:1, o aprox. 2,4:1.

67. La solución de alimentación de cualesquiera realizaciones enumeradas del 63 al 66, donde el excipiente es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

68. La solución de alimentación de la realización 67, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un polímero farmacéuticamente aceptable.

69. La solución de alimentación de la realización 68, donde el polímero farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación.

70. La solución de alimentación de la realización 68, donde el polímero farmacéuticamente aceptable es un polímero no iónico.

71. La solución de alimentación de la realización 68, donde el polímero farmacéuticamente aceptable es seleccionado de un grupo integrado por

hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona, povidona, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa etílica, piroxilina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, polietilenglicol y polivinil caprolactam - polivinil acetato - polietilenglicol.

72. La solución de alimentación de la realización 71, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa.

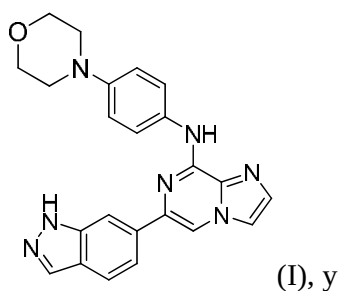
73. La solución de alimentación de cualesquiera realizaciones enumeradas del 68 al 72, donde la composición comprende una matriz polimérica que se puede obtener de un polímero farmacéuticamente aceptable.

74. La solución de alimentación de la realización 73, donde el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, y el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, se dispersan dentro de la matriz polimérica.

75. La solución de alimentación de cualesquiera realizaciones enumeradas del 63 al 74, además comprende agua.

76. Un polvo atomizado que comprende:

(i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:

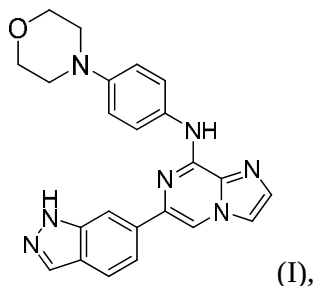


(ii) un excipiente.

77. El polvo atomizado de la realización 76, además comprende ácido metansulfónico.

78. Un polvo atomizado que comprende:

(i) un compuesto de la Fórmula I:



o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; y

(iii) un excipiente.

79. El polvo atomizado de la realización 78, donde el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, están presentes en la composición en una relación molar del ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, entre 2:1 y 3:1, entre 2:1 y 2,7:1, o entre 2,1:1 y 2,5:1, o entre 2,2:1 y 2,4:1, o aprox. 2,3:1, o aprox. 2,4:1.

80. El polvo atomizado de cualesquiera realizaciones enumeradas del 76 al 79, donde el excipiente es un excipiente farmacéuticamente aceptable.

81. El polvo atomizado de la realización 80, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un polímero farmacéuticamente aceptable.

82. El polvo atomizado de la realización 80, donde el polímero farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación.

83. El polvo atomizado de la realización 80, donde el polímero farmacéuticamente aceptable es un polímero no iónico.

84. El polvo atomizado de la realización 80, donde el polímero farmacéuticamente aceptable es seleccionado de un grupo integrado por hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona, povidona, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa etílica, piroxilina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, polietilenglicol y polivinil caprolactam - polivinil acetato - polietilenglicol.

85. El polvo atomizado de la realización 84, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa.

86. El polvo atomizado de cualesquiera realizaciones enumeradas del 81 al 85, donde la composición comprende una matriz polimérica que se puede obtener de un polímero farmacéuticamente aceptable.

87. El polvo atomizado de la realización 86, donde el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, y el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, se dispersan dentro de una matriz polimérica.

88. El polvo atomizado de cualesquiera realizaciones enumeradas del 76 al 87, donde el polvo atomizado es no cristalino.

89. El polvo atomizado de cualesquiera realizaciones enumeradas del 76 al 88, donde la partícula se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , 2θ de más o menos 0,2 grados, a 6,3 y entre 26,1 y 26,6.

90. Un comprimido que comprende un polvo atomizado de acuerdo con cualesquiera realizaciones enumeradas del 76 al 89.

91. Un kit que comprende una composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 13, del 21 al 35, y del 38 al 44; un comprimido de la realización 48 o 90; una presentación farmacéutica de cualesquiera realizaciones 14, 15 y 49; o un polvo atomizado de cualesquiera realizaciones enumeradas del 76 al 89.

92. El kit de la realización 91, además comprende instrucciones para su uso en el tratamiento de una afección, donde la afección es cáncer o una enfermedad autoinmune.
93. El kit de la realización 92, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B y linfoma de células B grandes difuso (LCBGD).
94. El kit de la realización 92, donde la afección no es un linfoma no Hodgkin (LNH).
95. El kit de la realización 94, donde el LNH es un linfoma non Hodgkin indolente (LHNi).
96. El kit de la realización 95, donde el LNH_i es LNH_i refractario o LNH_i no FL.
97. El kit de la realización 92, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por asma, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus.
98. Un artículo manufacturado, que comprende un envase, donde el envase consiste en una composición de cualesquiera realizaciones enumeradas del 1 al 13, del 21 al 35, y del 38 al 44; un comprimido de la realización 48 o 90; una presentación farmacéutica de cualesquiera realizaciones 14, 15 y 49; o un polvo atomizado de cualesquiera realizaciones enumeradas del 76 al 89.
99. El artículo manufacturado de la realización 98, donde el envase es un frasco, un vial, una ampolla o un aplicador.

EJEMPLOS

[0363] Los siguientes ejemplos se incluyen para ilustrar las realizaciones de la divulgación y no tienen por objeto limitar su alcance. Los expertos en la técnica deben observar que las técnicas divulgadas en el presente documento representan técnicas que se aplican en la práctica de la divulgación. Los expertos en la técnica apreciarían, a la luz de la presente divulgación, que se puedan realizar cambios en los ejemplos del presente documento sin apartarse del espíritu y el alcance de la divulgación.

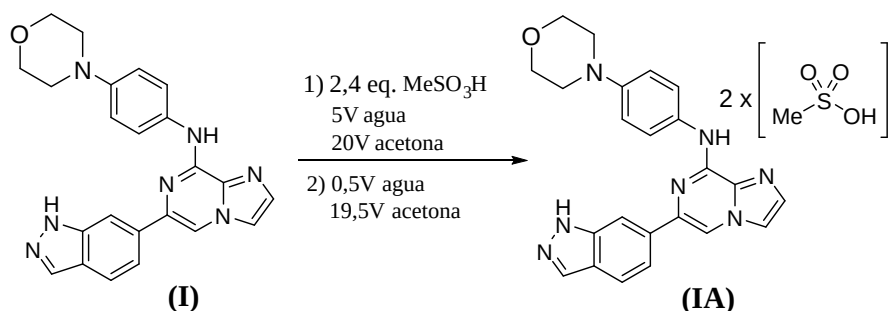
A. Síntesis general

[0364] Los polimorfos descritos en el presente documento (por ejemplo, la Forma 3 y la Forma 7) pueden estar caracterizados por varios métodos conocidos en la técnica, como el patrón de difracción de polvo con rayos X (DPRX). Con respecto al polimorfo Forma 3, los ejemplos de patrones DPRX se proporcionan en las FIGS. **1A** y **1B**. Con respecto al polimorfo Forma 7, los patrones DPRX representativos se proporcionan en las FIGS. **1C** y **1D**.

[0365] En los siguientes ejemplos, el término “X” hace referencia a los equivalentes de peso, y “V” hace referencia a los equivalentes de volumen. “HR” hace referencia a la humedad relativa.

Ejemplo A1: Síntesis del polimorfo Forma 3

[0366] Los métodos para realizar generalmente varias formas del compuesto de la Fórmula I se pueden encontrar en las Patentes de Estados Unidos N° 8.450.321 y N° 8.455.493. El siguiente es un método para producir el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I (y también se puede describir como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de la Fórmula IA que se muestra en el siguiente esquema de reacción).

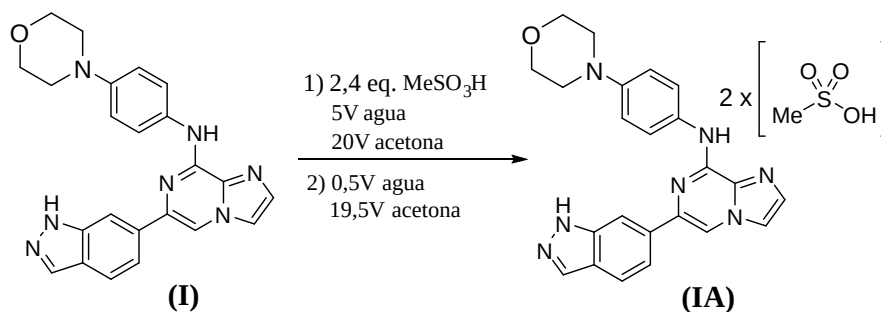


[0367] Un compuesto de la Fórmula I (1,0 X) fue agregado al Reactor A. Se agregó ácido metansulfónico (0,56 X, 2,40 eq), agua (4 X, 4 V) y acetona (3,2 X, 4 V) al Reactor B. Los contenidos del Reactor B se agregaron al Reactor A mientras se mantenía la temperatura en el Reactor A por debajo de 35°C. Luego de que los sólidos se disolvieron, los contenidos del Reactor A se transfirieron al Reactor B. El Reactor A se enjuagó con agua (1 X, 1 V) y acetona (0,8 X, 1 V), y se transfirió al Reactor B. Se ajustó la temperatura del Reactor B en 19-25 °C. Con agitación vigorosa, se agregó acetona (11,9 X, 15 V) al Reactor B. Se ajustó la temperatura del Reactor B en 0-6 °C y los contenidos del Reactor B se mezclaron por 5 h, luego se filtraron y se enjuagaron con acetona (4,0 X, 5 V) para proporcionar el polimorfo Forma 7. La Forma 7 fue secada al vacío a 60 °C hasta que se logró el peso constante. Los patrones representativos de un DPRX del polimorfo Forma 7 se muestran en las FIGS. **1C** y **1D**.

[0368] El polimorfo Forma 7 aislado se agregó al germen del polimorfo Forma 3 de un compuesto de la Fórmula IA (0,01 X, 1 %m) en el Reactor B. Se agregó acetona (15,4 X, 19,5 V), y agua (0,5 X, 0,5 V) al Reactor B y se mezclaron a 19-25 °C hasta que el polimorfo Forma 7 se convirtió en Forma 3. La conversión fue monitoreada por DPRX o Dsc. Se filtraron los contenidos del Reactor B, se enjuagaron con acetona (2,4 X, 3 V) y se secaron al vacío a 60 °C hasta que se logró el peso constante. Los patrones representativos de una DPRX del polimorfo Forma 3 se muestran en las FIGS. **1A** y **1B**.

Ejemplo A2: Síntesis alternativa del polimorfo Forma 3

[0369] El siguiente es un método para producir el polimorfo Forma 3, una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I (que también se puede describir como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de la Fórmula IA que se muestra en el siguiente esquema de reacción).



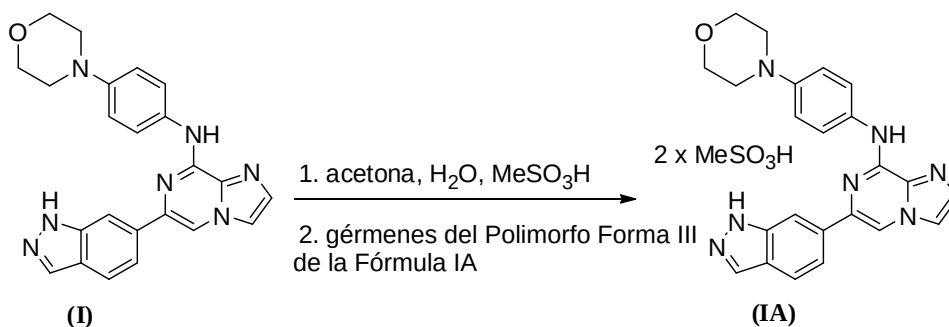
[0370] Se obtuvo el polimorfo Forma 7 como se describe en el Ejemplo A1.

[0371] El polimorfo Forma 7 aislado se agregó al germen del polimorfo Forma 3 de un compuesto de la Fórmula IA (0,01 X, 1 %m) en el Reactor B. Se agregó acetona (15,0 X, 19,0 V), y agua (1,0 X, 1,0 V) en el Reactor B. Los contenidos del Reactor B se calentaron a reflujo (aprox. 55 °C) hasta que el polimorfo Forma 7 se convirtió en Forma 3. La conversión fue monitoreada por DPRX o Dsc. El contenido del Reactor B fue una suspensión y se enfrió a 19-25 °C, luego se filtró, se enjuagó con acetona (2,4 X, 3 V) y se secó al vacío a 60 °C hasta que se logró el peso constante para proporcionar el polimorfo Forma 3. Los patrones representativos de una DPRX del polimorfo Forma 3 se muestran en las FIGS. 1A y 1B.

Ejemplo A3: Síntesis de reactor único del polimorfo Forma 3

[0372] El siguiente es un método para producir un polimorfo Forma 3, una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I (que también se puede describir como un polimorfo de un monohidrato del compuesto de la Fórmula IA que se muestra en el siguiente esquema de reacción) de un compuesto de la Fórmula I (como una base libre). El método descripto utiliza un único

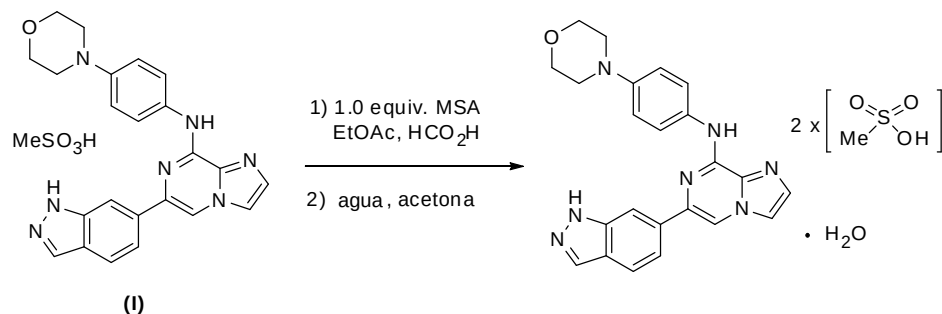
reactor en la conversión de un compuesto de la Fórmula I en el polimorfo Forma 3, y no requiere aislamiento de un compuesto intermedio.



[0373] Se agregó un compuesto de la Fórmula I (1,0X) a la acetona (14,2X, 18V) en el Reactor A y se mezcló. Se agregó agua (0,8X, 0,8V) al Reactor A, seguida de ácido metansulfónico (0,48 X, 2,05 eq). Se bombeó acetona (0,9 X, 1,2 V) para enjuagar las líneas hacia el Reactor A con acetona. Los contenidos del Reactor A se calentaron a reflujo (aprox. 55 °C) por alrededor de 2 horas. Los gérmenes del polimorfo Forma 3 (0,015 X, 1 %m) se agregaron al Reactor A y los contenidos se mezclaron a reflujo para convertir un compuesto de la Fórmula IA en el polimorfo Forma 3. La conversión fue monitoreada por DPRX. Los contenidos del reactor se enfriaron a 19-25 °C, se filtraron, se enjuagaron con acetona (4,0 X, 5 V), y se secaron al vacío a 60 °C. Los patrones representativos de una DPRX del polimorfo Forma 3 se muestran en las FIGS. **1A** y **1B**.

Ejemplo A4: Vía de síntesis alternativa para el polimorfo Forma 3 a través de intermedios mono-MSA

[0374] Este ejemplo proporciona una descripción de la síntesis del polimorfo Forma 3 (que es un polimorfo de una sal de bis-MSA monohidratada de un compuesto de la Fórmula I) de una sal de mono-MSA de un compuesto de la Fórmula I.



[0375] Se coloca el ácido fórmico (3,7 X) en un matraz y se combina con acetato de etilo (9,7 X). Los contenidos se agitan y se ajustan a aprox. entre 19 y 25 °C. El mono-MSA del compuesto de la Fórmula I (1,0 X) se coloca por porciones mientras se mantiene la temperatura del contenido a aprox. entre 19 y 25 °C. Los contenidos se agitan aprox. entre 19 y 25 °C hasta que se disuelven los sólidos.

[0376] A los contenidos anteriores se agrega una solución de acetato de etilo (0,6 X) y ácido metansulfónico (0,169 X, corregido por el contenido de MSA y el agua presentes en el compuesto de mono-MSA) preparada en un matraz separado. La mezcla resultante se agita a aprox. entre 19 y 25 °C durante alrededor de 24 horas. Se toman muestras y se prueba la mezcla de la reacción para el contenido de MSA por medio de la cromatografía iónica. La agitación continúa hasta que se logra el rango deseado de contenido de MSA. Una vez finalizada la reacción, los contenidos del matraz se filtran, se enjuagan con acetato de etileno (3,6 X) y la torta de filtro húmeda se seca al vacío a aproximadamente 60 °C. Los sólidos secados se transfieren nuevamente al matraz.

[0377] A los sólidos secados se agregó acetona (15,0 X) y la mezcla resultante se agita vigorosamente. Se agrega agua (0,50 X) seguida de acetona (0,70 X). La mezcla se agita a aprox. entre 19 y 25 °C hasta que finaliza la conversión del polimorfo Forma 3, que es confirmado por el análisis de DPRX. Los sólidos se filtran, se enjuagan con acetona (2,4 X), y la torta de filtro húmeda se seca al vacío a aproximadamente 60 °C.

[0378] A lo largo de esta especificación se hace referencia a varias patentes, solicitudes de patentes y otros tipos de publicaciones (por ejemplo, artículos periodísticos). La divulgación de todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan en su totalidad y a todos los fines por remisión.

Ejemplo A5: Medidas de DPRX para el polimorfo Forma 3 y el polimorfo Forma 7

[0379] Este ejemplo describe condiciones e información experimentales para las medidas de DPRX del polimorfo Forma 3 y del polimorfo Forma 7.

Polimorfo Forma 3

[0380] Los patrones de DPRX fueron recolectados con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD que utiliza un haz incidente de radiación Cu producido al utilizar un medio de enfoque fino largo Optix. Se utilizó un espejo multicapa elípticamente graduado para enfocar los rayos X Cu Ka a través del espécimen y sobre el detector. Antes del análisis, se analizó un espécimen de silicio (NIST SRM 640d) para verificar que la posición observada del pico Si 111 es consistente con la posición certificada por NIST. Un espécimen de la muestra se colocó entre películas de 3 micrones de espesor y se analizaron en geometría de transmisión. Un deflector de haz, una rejilla antidifusora de extensión corta, y un antidifusor de borde de cuchillo se utilizaron para minimizar el fondo generado por aire. Se utilizaron rendijas Soller para los haces incidentes y difractados para minimizar la ampliación de la divergencia axial. Los patrones de difracción se recolectaron utilizando un detector sensible a la posición (X'Celerator) ubicado a 240 mm del espécimen y el software Data Collector v. 2.2b. Los parámetros de adquisición de datos para cada patrón se muestran sobre la imagen en la sección Datos de este informe incluyendo la rendija de divergencia (RD) ante el espejo. Se seleccionaron picos grandes de los observados identificando preferentemente picos no superpuestos de ángulo bajo de fuerte intensidad.

[0381] Un patrón de DPRX ilustrativo del polimorfo Forma 3 se muestra en la FIG. 1A. Con respecto a la FIG. 1A, las reflexiones 2θ de la DPRX características ($\pm 0,2$ grados) para la Forma 3 son 13,75, 16,90, 22,88 y 26,06.

Polimorfo Forma 7

[0382] Los patrones de DPRX fueron recolectados con un Difractómetro PANalytical X'Pert MPD Pro Polvo X-Ray configurado con una fase de reflectancia con un rango giratorio de adquisición de datos: 2-40 2θ grados, ánodo de cobre (Cu); radiación $K\alpha_1/K\alpha_2$; corriente del tubo 40 mA; tensión del tubo 45 kV; rendijas de divergencia automática y antidifusoras. Se prepararon muestras para análisis distribuyendo material sólido como una capa delgada sobre un recipiente de silicio. Cada recipiente se montó en una plataforma de reflectancia/transmitancia y se giraron durante la adquisición de datos.

[0383] Un patrón de DPRX ilustrativo del polimorfo Forma 7 se muestra en la FIG. 1C. Con respecto a la FIG. 1C, las reflexiones 2θ de la DPRX características ($\pm 0,2$ grados) para la Forma 7 son 4,94, 9,82, y 26,68.

Ejemplo A6: Medidas de DPRX para el polimorfo Forma 3 y el polimorfo Forma 7

[0384] Este ejemplo describe condiciones e información experimentales para las medidas de DPRX del polimorfo Forma 3 y del polimorfo Forma 7.

[0385] Los patrones de difracción de polvo con rayos X (DPRX) fueron recolectados en un difractómetro Bruker AXS C2 GADDS utilizando radiación $\text{Cu K } \alpha$ (40 kV, 40 mA), una plataforma XYZ automatizada, un microscopio de video láser para posicionamiento de muestra y un detector de área bidimensional HiStar. Las ópticas de rayos X consisten en un único espejo multicapa Göbel junto con un colimador de foco puntual de 0,3 mm. Se lleva a cabo una verificación semanal utilizando un Corundum estándar certificado por NIST 1976 (placa plana).

[0386] La divergencia del haz, es decir el tamaño efectivo del haz del rayo X en la muestra, fue aproximadamente de 4 mm. Se utilizó un modo continuo de escaneo θ - θ con una distancia de detector de muestra de 20 cm que brinda un rango 2θ efectivo de $3,2^\circ - 29,7^\circ$. Típicamente, la muestra sería expuesta a un haz de rayos X por 120 segundos. El software utilizado para los datos recolectados fue GADDS para XP/2000 4.1.43 y los datos fueron analizados y presentados utilizando *Diffraction Plus* EVA v15.0.0.0.

[0387] Condiciones ambientales: las muestras mantenidas bajo condiciones ambientales se prepararon como especímenes de plataforma plana utilizando polvo tal como se recibió sin moler. Aproximadamente 1 – 2 mg de la muestra se presionó suavemente sobre una placa de vidrio para obtener una superficie plana.

[0388] Condiciones no ambientales: las muestras que se utilizaron bajo condiciones no ambientales se montaron en una placa de silicio con un compuesto conductor de calor. La muestra luego se calentó a la temperatura adecuada a $20^\circ\text{C}/\text{min}$ y posteriormente se mantuvo en forma isotérmica durante 1 minuto antes del inicio de la recolección de datos.

Ejemplo A7: Medidas de DPRX para el polimorfo Forma 3 y el polimorfo Forma 7

[0389] Este ejemplo describe condiciones e información experimentales para las medidas de DPRX del polimorfo Forma 3 y del polimorfo Forma 7.

[0390] Los patrones de difracción de polvo con rayos X (DPRX) fueron recolectados en un difractómetro Bruker D8 utilizando radiación $\text{Cu K } \alpha$ (40 kV, 40 mA), un goniómetro $\theta - 2\theta$, y rendijas de divergencia de V4 y recepción, un monocromador Ge y un detector Lynxeye. Se verifica el rendimiento del instrumento utilizando un Corundum estándar certificado (NIST 1976). El software utilizado para la recolección de datos fue *Diffraction Plus* XRD Commander v2.6.1 y los datos fueron analizados y presentados utilizando *Diffraction Plus* EVA v15.0.0.0.

[0391] Las muestras fueron utilizadas bajo condiciones ambientales como especímenes de plataformas planas utilizando polvo tal como se recibió. La muestra se comprimió ligeramente en un corte de cavidad dentro de un wafer de silicio pulido neutro (510). La muestra se giró en su propio plano durante el análisis. Los detalles de la recolección de datos son:

Rango angular: 2 a 42 °2 θ

Tamaño de paso: 0,05 °2 θ

Tiempo de recolección: 0,5 s/paso

[0392] Muestras utilizadas bajo condiciones no ambientales: aproximadamente se colocaron 40 mg de la muestra en un recipiente de muestra recubierto de níquel bajo condiciones ambientales. La muestra se colocó a 25 °C. La muestra luego se calentó a la temperatura adecuada. Los detalles de la recolección de datos son:

Rango angular: 3 a 30 °2 θ

Tamaño de paso: 0,05 °2 θ

Tiempo de recolección: 0,5 s/paso

Ejemplo A8: Estructura cristalina única de rayos X del polimorfo Forma 3

[0393] Estos ejemplos describen la estructura cristalina única de rayos X del polimorfo Forma 3 de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I.

[0394] La estructura cristalina única de rayos X del polimorfo Forma 3 se determinó a TA en el sistema triclinico, grupo espacial P-1. Había un catión del compuesto de la Fórmula I, dos aniones de mesilato y una molécula de agua en la unidad asimétrica y la R1 [$I > 2s(I)$] = 4,53 % final. Se calculó un patrón de DPRX de la estructura cristalina para que sirva como referencia para esta forma (FIG. 9).

Características estructurales

[0395] Un cristal de suficiente tamaño y calidad para el análisis por medio de una difracción cristalina única de rayos X se obtuvo por maduración entre 50 °C y TA en un ciclo de ocho horas en acetato de isopropilo. El cristal era de morfología de bloque con dimensiones aproximadas de 0,50 x 0,22 x 0,15 mm.

[0396] La estructura del polimorfo Forma 3 ha sido determinada como se describen en las FIGS. **14A-14D**. La Tabla A1 a continuación resume los datos de la muestra y el cristal para el polimorfo Forma 3.

Tabla A1.

Método de cristalización	maduración entre TA y 50 °C		
Fórmula empírica	$C_{25}H_{31}N_7OS_2$		
Peso de la fórmula	621,69		
Temperatura	298(2) K		
Longitud de onda	1,54178 Å		
Tamaño del cristal	0,500 x 0,220 x 0,150 mm		
Hábito cristalino	columna sin color		
Sistema del cristal	triclínico		
Grupo espacial	<i>P</i> -1		
Dimensiones de las celdas unitarias	$a = 8,7831(6)$ Å	$a = 98,108(6)^\circ$	
	$b = 11,8484(8)$ Å	β	=
			100,955(6)°
	$c = 14,2485(10)$ Å	$\gamma = 98,861(6)^\circ$	
Volumen	1416,05(17) Å ³		
Z	2		
Densidad (calculada)	1,458 Mg/m ³		
Coeficiente de absorción	2,239 mm ⁻¹		
F(000)2	652		

B. Formulación de granulación por vía seca de una sal de bismesilato de la Fórmula IA (“Formulación 1”)

[0397] Los siguientes ejemplos están dirigidos al comprimido de granulación seca de Forma 3, la sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA preparada de acuerdo con el Ejemplo A anterior. Se debe entender que el comprimido de granulación seca de una sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA también puede denominarse generalmente en el presente documento como “Formulación 1”.

Ejemplo B1: Proceso de fabricación

[0398] Este ejemplo muestra la preparación de la sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA como un comprimido utilizando el proceso de granulación por vía seca.

Métodos

[0399] Se preparó una mezcla intragranular de polvo formado por sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA, manitol, HPMC, crospovidona, poloxámero 188 y dióxido de silicio coloidal y luego se dividió en cuatro sublotes para su compactación por rodillos utilizando diferentes fuerzas de compactación o tamaños de tamices de trituración en un Gertise minipactor. Se utilizaron los siguientes parámetros: rodillo suave en la izquierda y rodillo moleteado en la derecha; espacio a 2 mm; velocidad de rodillo a 3 rpm; y el granulador a 60 rpm. Se mezcló cada sublote con los excipientes extragranulares (incluyendo estearato de magnesio, celulosa microcristalina y crospovidona), y la mezcla final se caracterizó por tamaño, fluidez por un Flodex, densidad aparente, densidad de compactación y perfil de compresión. Los resultados se resumen en la Tabla 1 a continuación, y la FIG. 2A.

Tabla 1. Parámetros de procesamiento y descripción de las mezclas finales de la Formulación 1.

Fuerza de compactación (kN/cm)	Tamiz (mm)	Valor medio del tamaño de la partícula (μm)	Flodex (mm)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad de compactación (g/mL)
7	1,0	326	12	0,55	0,75
5		313	12	0,55	0,71
3		267	12	0,52	0,67
3	1,25	299	14	0,55	0,68

[0400] Con el mismo tamaño del tamiz de trituración, 1 mm, se observó que el tamaño de la partícula dependía de la fuerza de compactación. Se observó mayor compactación para llegar a un tamaño medio mayor de la partícula así como también una mayor densidad aparente y densidad de compactación. Sin embargo, el Flodex se mantuvo en la misma medida de 12 mm para las tres fuerzas de compactación probadas. Cuando se modificó el tamaño del tamiz de trituración a 1,25 mm mientras se mantuvo la fuerza de compactación en 3 kN, el Flodex aumentó la medida a 14 mm y el tamaño medio de la partícula, la densidad aparente y la densidad de compactación aumentaron levemente. Tal como se muestra en la FIG. **2B**, se observaron todas las mezclas para que tengan una compresibilidad aunque el sublot con mayor fuerza de compactación mostró una compresibilidad levemente mejor. En resumen, el proceso de fabricación para Fm parecía sólido dentro de los parámetros de los rangos de procesamiento probados. La composición de esta formulación final se describe en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Composición representativa de sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3), 200 mg (Formulación 1).

Componentes	Composición		Referencia de compendios	Función
	% p/p	mg/unidad		
Hidroxipropilmetilcelulosa	36,68	293,4 ^a	HSE	Activo
Manitol	27,82	222,6	USP/Ph. Eur.	Diluyente
Crospovidona	10,00	80,0	NF/Ph. Eur.	Disgregante
Hipromelosa	15,00	120,0	USP	Inhibidor de precipitación
Poloxámero 188	3,00	24,0	NF/Ph. Eur.	Tensioactivo
Dióxido de silicio coloidal	1,00	8,0	HSE	Deslizante
Celulosa microcristalina	5,00	40,0	NF/Ph. Eur.	Diluyente
Estearato de magnesio	1,50	12,0	NF/Ph. Eur.	Lubricante
Peso del núcleo del comprimido	100,00	800,0		
Opadry II, 85F90616, azul	3,00	24,0 ^c	HSE	Película de recubrimiento
Agua purificada ^b ,	--	--	USP/Ph. Eur.	Disolvente
Peso total del comprimido		824,0		

a Equivalente a 200 mg/comprimido del compuesto de la Fórmula I como una base libre.

b Se utiliza agua purificada para recubrir y se quita durante el proceso.

c Representa un aumento de peso teórico del 3,0% sobre el peso del núcleo del comprimido.

Ejemplo B2: Estudio de desintegración

[0401] Este ejemplo demuestra el efecto de varios disgregantes y diluyentes utilizados en el comprimido de granulación seca que se prepara de acuerdo con el Ejemplo B1 anterior. Los disgregantes incluidos en este Ejemplo son: crospovidona (Polyplasdone XL), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), glicolato sódico de almidón (Explotab), Pharmaburst, F-melt y Amberlite. Las formulaciones utilizadas para tamizar la desintegración (principalmente, Formulaciones Fa, Fb, Fc, Fd, Fe y Ff) se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Composición de las formulaciones utilizadas para la detección de disgregantes y resultados de los estudios de desintegración.

	Componente	Composición (%)					
		Fa	Fb	Fc	Fd	Fe	Ff
Intragranular	Sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3)	36,68 ¹	36,68 ¹	36,68 ¹	36,68 ¹	36,68 ¹	36,68 ¹
	Monohidrato de lactosa (SuperTab 11 SD)	24,32	24,32	24,32	24,32	24,32	24,32
	Celulosa microcristalina (Avecel PH 102)	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
	Crospovidona (Polyplasdone XL)	10,00	-	-	-	-	-
	Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	-	10,00	-	-	-	-
	Glicolato sódico de almidón (Explotab)	-	-	10,00	-	-	-
	Pharmaburst	-	-	-	10,00	-	-
	F-melt	-	-	-	-	10,00	-
	Amberlite	-	-	-	-	-	10,00
	Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Extra-granular	Disgregante	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
	Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Total		100	100	100	100	100	100
% remanente luego de 10 min en prueba de desintegración ²		40	50	45	40	45	100

1: Equivalente a 25% del compuesto de la Fórmula I como una base libre. La cantidad real de sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3) se ajustó según el factor

de contenido de fármaco (FCF) con un ajuste simultáneo en la cantidad del monohidrato de lactosa.

- 2: Se realizó la prueba de desintegración en 0,01 N HCL a 37°C usando el sistema de desintegración de USP.

[0402] Los disgregantes fueron tamizados utilizando el equipo de desintegración estándar de USP en 0,01 N HCl a 37 °C. Se estimó visualmente el porcentaje del comprimido remanente luego de 10 minutos. Sólo se mezclaron los excipientes intragranulares de la formulación y 350 mg de la mezcla fue comprimida en un comprimido con una dureza de 8-10 Kp para este estudio de desintegración.

[0403] Los resultados de esta observación de desintegración se resumen en la Tabla 3 anterior. Se observaron las formulaciones de crospovidona y Pharmburst (es decir, Fa y Fd, respectivamente) para obtener la erosión más rápida.

[0404] En estudios posteriores, mientras se mantuvo la crospovidona como disgregante, se compararon los siguientes diluyentes con los diluyentes utilizados en Fa: manitol, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio y ácido succínico. La composición de la formulación y los resultados de la prueba de desintegración se resumen en la Tabla 4 a continuación. Tal como se muestra en la tabla a continuación, la formulación del manitol (Fg) mostró la erosión más rápida.

Tabla 4. Composición de las formulaciones utilizadas para el tamizado de diluyentes y resultados del estudio de desintegración.

	Componente	Composición (%)				
		Fa	Fg	Fh	Fi	Fj
Intragra nular	Sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3)	36,68 ¹	36,68 ¹	36,68 ¹	36,68 ¹	36,68 ¹
	Monohidrato de lactosa (SuperTab 11 SD)	24,32	-	-	-	-
	Crospovidona (Polyplasdone XL)	1000	10,00	10,00	10,00	10,00
	Celulosa microcristalina (Avecel PH 102)	15,00	-	-	-	-

	Manitol	-	39,32	-	-	-
	Almidón pregelatinizado	-	-	39,32	-	-
	Fosfato de calcio	-	-	-	39,32	-
	Ácido succínico	-	-	-	-	39,32
	Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Extragranular	Disgregante	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
	Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Total		100	100	100	100	100
% remanente luego de 10 min en prueba de desintegración ²		40	20	40	90	40

1: Equivalente a 25% del compuesto de la Fórmula I como una base libre. La cantidad real de sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3) se ajustó basado en el factor de contenido de fármaco (FCF) con un ajuste simultáneo en la cantidad del monohidrato de lactosa para Fa, manitol para Fg, almidón pregelatinizado para Fh, fosfato de calcio para Fh y ácido succínico para Fj.

2: Se realizó la prueba de desintegración en 0,01 N HCL a 37°C usando el sistema de desintegración de USP.

Ejemplo B3: Estudio de disolución

[0405] Este ejemplo demuestra el efecto de varios inhibidores de precipitación y tensioactivos utilizados en la formulación por granulación seca que se prepara de acuerdo con el Ejemplo B1 anterior. Se probaron las formulaciones Fk, Fl y Fm y se muestran sus composiciones en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Composición de las formulaciones Fk, Fl y Fm.

	Componente	Composición (%)		
		Fk	Fl	Fm
Intragraanular	Sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3)	36,71 ¹	36,71 ¹	36,71 ¹
	Manitol (Pearlitol SD 100)	42,79	27,79	27,79
	Hipromelosa (Methocel LV E3)	-	15,00	15,00
	Crospovidona (polyplasdone XL)	5,00	5,00	5,00
	Poloxámero 407	3,00	3,00	-

	(Lutrol micro 127)			
	Poloxámero 188 (Lutrol micro 68)	-	-	3,00
	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1,00	1,00	1,00
	Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	0,75	0,75	0,75
Extragranular	Crospovidona (polypladone XL)	5,00	5,00	5,00
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	5,00	5,00	5,00
	Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	0,75	0,75	0,75
Total		100,00	100,00	100,00

1: Equivalente a 25% del compuesto de la Fórmula I como una base libre. La cantidad real de sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3) se ajustó basado en el FCF con un ajuste simultáneo en la cantidad de manitol.

[0406] Las tres formulaciones se probaron utilizando el equipo de paletas de USP a 75 rpm con un buffer de acetato sódico de 900 mL de pH 4,5, 50 mM con bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) al 1% como medio, mantenido a 37°C. El alcance del compuesto de la Fórmula I liberado con el tiempo fue monitoreado por un método de HPLC.

[0407] También se probó la disolución del comprimido de Formulación Fx 200 mg (cuya composición se muestra en la Tabla 6 a continuación) utilizando el mismo método.

Tabla 6. Composición representativa de sal de monomesilato de la Fórmula IIA como comprimidos (200 mg) (“Formulación Fx”).

Componentes	Composición		Referencia de compendios	Función
	% p/p	mg/unidad		
Sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I	37,01	246,86 ^a	HSE	Activo
Monohidrato de lactosa	21,99	146,67	NF/Ph. Eur.	Diluyente
Celulosa microcristalina	25,00	166,75	NF/Ph. Eur.	Diluyente

Crospovidona		33,35	NF/Ph. Eur.	Disgregante
Povidona	2,00	13,34	USP/Ph. Eur.	Aglutinante
Laurilsulfato sódico	3,00	20,01	NF/Ph. Eur.	Tensioactivo
Dióxido de silicio coloidal	5,00	33,35	HSE	Antiadherente
Estearato de magnesio	1,00	6,67	NF/Ph. Eur.	Lubricante
Agua purificada ^b	--	--	USP/Ph. Eur.	Fluido de granulación
Peso del núcleo del comprimido	100	667		
Opadry II, 85F90616, azul	3,00	20,00 ^c	HSE	Película de recubrimiento
Agua purificada ^b ,	--	--	USP/Ph. Eur.	Disolvente
Peso total del comprimido		687		

a Equivalente a 200 mg/comprimido del compuesto de la Fórmula I como base libre.

b Se utiliza agua purificada en los procesos de granulación y recubrimiento y se quita durante el proceso.

c Representa un aumento de peso teórico del 3,0% sobre el peso del núcleo del comprimido.

[0408] Los perfiles de disolución de las cuatro formulaciones se muestran en la FIG. 3. En la Formulación Fx, el 20 % del compuesto de la Fórmula I se disolvió en una hora. En contraste, la disolución del compuesto de la Fórmula I en todas las Formulaciones Fk, Fl y Fm fue del 80 % en una hora. Entre las Formulaciones Fk, Fl y Fm, Fk se disolvió más rápido y alcanzó el pico de disolución a los 30 min. Desde los 30-60 min, la cantidad del compuesto de la Fórmula I en la Formulación Fk disminuyó rápidamente. En comparación con la Formulación Fk, las Formulaciones Fl y Fm se disolvieron más lentamente y alcanzaron el pico a los 45 min, pero la cantidad del compuesto de la Fórmula I en la solución no disminuyó antes de los 60 min. Estos resultados indicaron que la HPMC es crítica para mantener la sobresaturación.

Ejemplo B4: Efecto del manitol

[0409] Este ejemplo demuestra el efecto del manitol en el comprimido de granulaci3n seca que se prepara de acuerdo con el Ejemplo B1 anterior. Los componentes de las formulaciones utilizadas en este Ejemplo, y las cantidades de dichos componentes se resumen en la Tabla 7 a continuaci3n.

Tabla 7. Composici3n de las formulaciones utilizadas.

	Componente	Composici3n (%)	
		CMC	Manitol
Intragranular	Sal de bismesilato monohidratada de la F3rmula IA	39,48 ¹	39,48 ¹
	Celulosa microcristalina 105	1327	-
	Mannitol SD 100	-	13,27
	Crospovidone XL	10,00	10,00
	Kleptose	20,00	20,00
	HPMC E3 LV	10,00	10,00
	Lutrol 68	3,00	3,00
	Aerosil 200	1,00	1,00
	Estearato de magnesio	0,50	0,50
Extragranular	MCC 102	2,00	-
	Crospovidone XL	10,00	2,00
	Estearato de magnesio	0,75	0,75

¹ Equivalente a 25 % como base libre.

[0410] Se probaron las formulaciones utilizando un aparato de desintegraci3n est3ndar de USP en 0.01 N HCl a 37 3C. El porcentaje del comprimido remanente se estim3 visualmente en diferentes momentos y los resultados se resumen en la Tabla 8 a continuaci3n. Como se puede ver en la Tabla 8, un porcentaje menor del comprimido remanente se mantuvo durante el transcurso de 30 minutos (es decir,

un porcentaje mayor del comprimido se desintegró luego de 10 minutos) cuando se utilizó el manitol en comparación con la celulosa microcristalina. De esta manera, este Ejemplo demuestra que el manitol aumentó la velocidad de erosión del comprimido.

Tabla 8. Resultados del estudio de desintegración.

Tiempo (minutos)	% remanente	
	Celulosa microcristalina 5696-62	Manitol 5696-63
0	100	100
5	90	80
10	80	50
15	45	25
20	25	10
25	10	5
30	5	0

Ejemplo B5: estudio farmacocinético en perros

[0411] Este ejemplo demuestra los efectos farmacocinéticos de la administración de la Formulación Fx (resumida en el Ejemplo B3 anterior) y Formulaciones Fm y Fl en perros pretratados con pentagastrina o famotidina.

[0412] Se utilizó el pretratamiento con pentagastrina (inyección intramuscular de 6 µg/kg 30 minutos antes de probar la dosis de la formulación) en perros en ayunas para simular el pH gástrico en ayunas en seres humanos. Se utilizó el pretratamiento con famotidina (20 mg en forma oral 1 hora antes de probar la dosis de la formulación) en perros en ayunas para simular el pH gástrico en ayunas en seres humanos cuando el supresor de ácidos se administró junto con la

formulación de la prueba. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9. Datos farmacocinéticos del compuesto de la Fórmula I de las formulaciones del comprimido en perros.

Dosis (mg)	Pretratamiento en perros	Formulación	F (%)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{M}\cdot\text{hr}$)		C _{max} (μM)		T _{max} (hr)	
			Medio	Medio	SD	Medio	SD	Medio	SD
100	pentagastrina	Fx	34	11	1,8	1,6	0,2	2,7	1,2
100	famotidina		0,2	0,06	0,01	0,02	0,002	1,7	0,6
100	pentagastrina	Fm	13	4,1	1,4	0,8	0,2	1,8	0,4
100	famotidina		15	4,9	4,2	0,7	0,5	4,9	9,4
100	famotidina	Fl	2,2	0,66	0,25	0,13	0,06	2,0	2,0

[0413] Tal como se muestra en esta tabla, para la Formulación Fx, la exposición en perros pretratados con famotidina disminuyó más de 100 veces en comparación con los perros pretratados con pentagastrina. En contraste, como se puede ver en la FIG. 11, se observó que la Formulación Fm aumentó la exposición en perros pretratados con famotidina cerca de 75 veces. Además, se observó que la exposición de perros pretratados con famotidina fue similar a la exposición de los perros pretratados con pentagastrina, lo cual sugiere que la Formulación Fm podría minimizar la interacción medicamentosa con supresores de ácido en seres humanos.

Ejemplo B6: Estudios de estabilidad

[0414] Este ejemplo demuestra la estabilidad de la Formulación Fd, descrita en el Ejemplo B2 anterior.

[0415] Se examinó la estabilidad física de una sal de bismesilato de la Fórmula IA durante el procesamiento por medio de la difracción de polvo con rayos X (DPRX) y no se observaron cambios de forma, tal como se muestra en la FIG. 4.

[0416] También se estudió la estabilidad química y física de los comprimidos durante el almacenamiento. Se envasaron 10 comprimidos en cada frasco de polietileno de alta de densidad (PEAD) de 100 mL con 0 o 3 g de desecante de gel de sílice. Los frascos se taparon con una tapa rosca de polipropileno ajustada con una envoltura de tapa recubierta de aluminio sellada por inducción. Los frascos se mantuvieron bajo las siguientes condiciones: 25 °C y 60 % de HR, 40 °C y 75 % de HR, y 60 °C. Se analizaron los comprimidos por HPLC para la estabilidad química y por DPRX para la estabilidad física.

[0417] Tal como se muestra en la Tabla 10 a continuación, los comprimidos son químicamente estables.

Tabla 10. Datos de estabilidad del comprimido de granulación seca.

Condiciones	Momento	Potencia %	Compuesto de la Fórmula I % AN	Impureza total %	VRT 0,55	VRT 0,70	VRT 0,74	VRT 0,93	VRT 1,29
	Inicial	100,2	99,6	0,3	-	traza	-	-	0,32
25/60, 3g desecante	1 mes	99,4	99,5	0,4	-	traza	-	-	0,37
	3 meses	100,0	99,7	0,3	-	-	-	-	0,33
40/75, 3g desecante	2 semanas	100,0	99,5	0,4	-	-	-	-	0,37
	1 mes	99,1	99,5	0,4	traza	traza	-	traza	0,36
	3 meses	99,4	99,5	0,4	traza	-	0,05	traza	0,37
40/75, sin desecante	2 semanas	99,2	99,4	0,5	traza	0,06	-	0,06	0,37
	1mes	99,0	99,4	0,5	traza	0,06	-	0,08	0,35
	3 meses	98,4	99,5	0,5	0,08	-	0,05	0,06	0,32
60C, sin desecante	2 semanas	99,5	99,4	0,5	traza	0,06	-	0,08	0,35
	1mes	98,8	99,4	0,5	traza	0,07	-	0,09	0,33
	3 meses	99,2	99,5	0,5	0,09	-	0,06	0,07	0,28

Traza: < 0,05 %

[0418] Se envasaron diez (10) comprimidos en frascos de polietileno de alta densidad PEAD de color blanco de 100 mL con tres o cero gramos de desecante Tri-Sorb. Cada frasco está tapado con una tapa rosca de polipropileno a prueba de niños de color blanco con una envoltura de tapa recubierta de aluminio sellada por inducción.

[0419] A 25 °C y 60 % de HR, no se observaron nuevos agentes de degradación mientras sólo la VRT del 1,29 de la impureza se incrementó ligeramente. A 40 °C y 75 % de HR luego de 3 meses, sólo se observó un aumento del 0,1 % en la impureza total en presencia de desecantes mientras que se observó un aumento del 0,2 % sin desecantes. A 60 °C sin desecantes, la estabilidad fue similar a 40 °C y 75 %. DPRX se realizó luego de un período de 3 meses y no se observó ningún cambio de forma (no se muestran datos).

C. Formulación de dispersión sólida de una sal de bismesilato de la Fórmula IA (“Formulación 2”)

[0420] Los siguientes Ejemplos están dirigidos a la formulación de dispersión sólida de la sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA Forma 3 (como el monohidrato de la misma), que se preparó de acuerdo con el Ejemplo A anterior. Debe entenderse que el comprimido de dispersión sólida de la sal de bismesilato de la Fórmula IA también es conocido en el presente documento como “Formulación 2”.

Ejemplo C1: Proceso de secado y compresión

[0421] Este ejemplo muestra la preparación de un comprimido que comprende una dispersión secada por atomización de la sal de bismesilato de la Fórmula IA.

[0422] La sal de bismesilato de la Fórmula IA se combinó con hipromelosa 2910 y agua purificada, y se secó por atomización, seguida de un segundo secado si era necesario. La composición cuantitativa de la solución de alimentación y el polvo atomizado resultante se muestran en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11. Composición representativa de una solución de alimentación y un polvo atomizado de sal de bismesilato de la Fórmula IA.

Componente	Solución de alimentación (% p/p)	Polvo atomizado (% p/p)
Sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3)	7,34 ^a	49,5 ^b
HPMC E3	7,5	50,5 ^c
Agua	CN	--
Total	100,0	100,0

^a Equivalente al 5,0 % del compuesto de la Fórmula I como una base libre en la solución de alimentación.

^b Equivalente al 33,7 % del compuesto de la Fórmula I como una base libre en el polvo a granel.

^c La relación del compuesto de la Fórmula I como una base libre y la HPMC E3 es 1:1,5 (p/p).

[0423] El 15 % de los sólidos de la solución de alimentación mostraron viscosidad aceptable (~ 10 cP) y estabilidad química en condiciones ambientales tanto en recipientes de vidrio como de acero inoxidable, como se muestra en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12. Estabilidad química de una solución de alimentación acuosa atomizada de sal de bismesilato de la Fórmula IA (15% sólidos)

Tiempo (días)	Vaso de precipitación de vidrio		Vaso de precipitación de acero inoxidable	
	Compuesto de la Fórmula I (% AN)	Total Imp/Deg (%) AN)	Compuesto de la Fórmula I (% AN)	Total Imp/Deg (%) AN)
0	99,66	0,34	99,66	0,34
1	99,77	0,23	99,74	0,26
8	99,79	0,21	99,82	0,18
14	99,69	0,31	99,75	0,25

[0424] A lo largo del experimento de estabilidad de la solución de alimentación, el pH permaneció constante en $\sim 1,3$ y no se observó precipitación o gelificación. Se evaluó el proceso de secado por atomización utilizando un secador por atomización Anhydro MS35. Las propiedades de estado sólido del polvo atomizado se resumen en la Tabla 13 a continuación. Todos los lotes de viabilidad tuvieron tamaño de partículas y contenido de agua similares y altos valores T_g desde $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabla 13. Características de estado sólido de los lotes de viabilidad atomizados.

Característica	Compuesto de la Fórmula I: polvo atomizado HPMC E3
Rango de tamaño de partículas (PLM)	5-50 μm
Contenido de agua (Kf)	3-5 %
Densidad aparente (g/mL) ^a Densidad de compactación (g/mL) ^a	0,27 0,31
T_g (mDsc)	$135\text{ }^{\circ}\text{C} - 140\text{ }^{\circ}\text{C}$

[0425] La dispersión sólida resultante (33,7 % p/p del compuesto de la Fórmula I) se mezcló y trituró con manitol, poloxámero 188, crospovidona y dióxido de silicio coloidal, que luego se mezcló con estearato de magnesio, crospovidona y celulosa microcristalina y se comprimió para formar un comprimido.

[0426] La optimización del proceso se concentró en el efecto de dos parámetros principales, fuerza de compactación y tamaño del tamiz de trituración, en el proceso de compactación por rodillos. Aproximadamente 1,8 kg de la mezcla de polvo intragranular se preparó y luego se dividió en tres sublotes para compactación por rodillos utilizando fuerzas de compactación (3 o 5 kN/cm) y tamaños de tamices de trituración diferentes (1 o 1,25 mm). Se continuó utilizando los siguientes parámetros: en la izquierda rodillos suaves, rodillos moleteados, espacio de 2 mm, y velocidad de rodillos de 3 rpm. Las mezclas finales de cada sublote se prepararon y se describieron por tamaño de partículas,

fluidez por el Flodex, densidad aparente, densidad de compactación y perfil de compresión. Los resultados se resumen en la Tabla 14 a continuación, y la FIG.

8A.

Tabla 14. Parámetros de procesamiento y descripción de las mezclas finales de la Formulaci3n 2.

Fuerza de compactaci3n (kN/cm)	Tamiz (mm)	Valor medio del tama1o de la partcula (µm)	Flodex (mm)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad de compactaci3n (g/mL)
3	1,25	379	14	0,50	0,61
3	1	311	14	0,46	0,67
5	1	421	12	0,52	0,67

[0427] Cuando el tama1o del tamiz se mantuvo en 1 mm, la mayor fuerza de compactaci3n de 5 kN/cm dio como resultado un mayor tama1o medio de partculas, mayor polvo a granel y densidad de compactaci3n y una mejor fluidez. Como se muestra en la FIG. **8B**, todas las mezclas eran altamente compresibles.

[0428] La composici3n de esta formulaci3n final se describe en la Tabla 15 a continuaci3n.

Tabla 15. Composici3n representativa del comprimido de dispersi3n s3lida de una sal de bismesilato de la F3rmula IA, 200 mg (Formulaci3n 2)

Componentes	Composición		Referencia de compendios	Función
	% p/p	mg/unidad		
Dispersión sólida del compuesto de la Fórmula I, 33,7 % p/p, polvo a granel	59,35	593,50 ^a	HSE	Activo
Manitol (Pearlitol 100 SD)	22,40	224,0	USP/Ph. Eur.	Diluyente
Crospovidona (Polypasdone XL)	10,00	100,0	NF/Ph. Eur.	Disgregante
Poloxámero 188 (Lutrol Micro 68)	3,00	30,0	NF/Ph. Eur.	Tensioactivo
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1,00	10,0	HSE	Deslizante
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	3,00	30,0	NF/Ph. Eur.	Diluyente
Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	1,25	12,5	NF/Ph. Eur.	Lubricante
Peso del núcleo del comprimido	100,00	1000,0		
Opadry II azul 85F90616	3,00	30,0 ^c	HSE	Película de recubrimiento
Agua purificada ^b	--	--	USP/Ph. Eur.	Disolvente
Peso total del comprimido		1030,0		

a Equivalente a 200 mg/comprimido del compuesto de la Fórmula I como base libre.

b Se utiliza agua purificada para recubrir y se quita durante el proceso.

c Representa un aumento de peso teórico del 3,0 % sobre el peso del núcleo del comprimido.

Ejemplo C2: Tamizado del polímero

[0429] Este ejemplo muestra el efecto de varios polímeros utilizados en la formulación atomizada que se prepara de acuerdo con el protocolo establecido en el Ejemplo C1 anterior.

[0430] Los polvos atomizados se prepararon de la sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (Forma 3) utilizando una relación 1:2 del compuesto de la Fórmula I como base libre: relación polimérica de 1:2 (p/p) con los polímeros que se describen en la Tabla 16 a continuación.

Tabla 16. Estabilidad física de mezclas atomizadas de polímeros con sal de bismesilato monohidratada de la Fórmula IA (Forma 3).

Polímero	Compuesto de la Fórmula I (base libre): relación polimérica (p/p)	DPRX luego de abrir el almacenamiento a 40 °C y 75 % de HR por 4 semanas
Sin polímero	N/A	Cristalizada
PVP K29-32	1:2	Cristalizada
PVP VA-64	1:2	Cristalizada
HPMC E3	1:2	Sin cambios
HPB-CD	1:2	Cristalizada ^a
HPMC E3 y HPB-CD	1:1:1	Cristalizada ^a

^a Muestras cristalizadas luego de 2 semanas.

[0431] Se evaluó la estabilidad física del polvo atomizado luego de su almacenamiento bajo condiciones abiertas a 40 °C y 75 % de HR utilizando la difracción de polvo con rayos X (DPRX). Tal como se puede ver en la tabla anterior, sorprendentemente se observó que la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) fue el único polímero probado que evitó la cristalización.

Ejemplo C3: Estudio de desintegración

[0432] Este ejemplo muestra el efecto de varios excipientes para usar en la formulación de dispersión sólida atomizada para la sal de bismesilato de la

Fórmula IA. El tipo y el rango de excipientes tamizados se resume en la Tabla 17 a continuación.

Tabla 17. Lista de excipientes utilizados en el tamizado de la formulación del comprimido de dispersión sólida.

Función	% p/p	Excipientes
Disgregante	8-13 %	Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) Crospovidona (Polyplasdone XL)
Tensioactivos	3 %	Poloxámero 188 Poloxámero 407
Diluyentes	19-28 %	Mannitol 160C Mannitol SD100 MCC 101 MCC 102 Lactose FastFlo316 Dextrosa Sacarosa Ludiflash F-Melt Advantose GalenIQ

[0433] Las formulaciones se tamizaron utilizando un equipo de desintegración estándar de USP tanto en agua como en 0,01 N HCl a 37 °C. El porcentaje del comprimido remanente a lo largo del tiempo se estimó visualmente y los resultados se resumen en la Tabla 18 a continuación.

Tabla 18. Composición de las formulaciones utilizadas para el tamizado de diluyentes y resultados de la prueba de desintegración.

Componente	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Intragranular								
Dispersión sólida del compuesto de la Fórmula I, 33,7% p/p	62,5 ^a	62,5 ^a	62,5 ^a	62,5 ^a	62,5 ^a	62,5 ^a	62,5 ^a	62,5 ^a
Manitol	19,25							
Ludiflash		19,25						
F-Melt			19,25					
Advantose				19,25				
GalenIQ					19,25			
Dextrosa						19,25		
Sacarosa							19,25	
Lactose FastFlo 316								19,25
Crospovidone XL	5	5	5	5	5	5	5	5
Poloxamer 407	3	3	3	3	3	3	3	3
Aerosil 200	1	1	1	1	1	1	1	1
MgS	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Extragranular								
Crospovidone XL	5	5	5	5	5	5	5	5
MCC 102	3	3	3	3	3	3	3	3
Estearato de magnesio	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Totales	100	100	100	100	100	100	100	100
% remanente luego de 10 min en prueba de desintegración	90	100	100	60	60	80	90	100
% remanente luego de 30 min en prueba de desintegración	60	90	90	30	30	30	40	60

^a Equivalente al 20 % del compuesto de la Fórmula I como base libre. Se ajustó la cantidad real de dispersión sólida del compuesto de la Fórmula I según el factor de contenido del fármaco (FCF) con un ajuste simultáneo en la cantidad de diluyente.

[0434] Los comprimidos realizados con crospovidona se erosionaron más rápido y mostraron una mayor velocidad de disolución en 0,01N HCl que aquellos realizados con Ac-di-sol. Además, tal como se muestra en la tabla anterior, se observó que los azúcares simples, como la dextrosa y la sacarosa, aumentaron la velocidad de erosión. Se comparó la disolución de la formulación del manitol (F1) y la formulación de la dextrosa (F6) utilizando pruebas de disolución. La FIG. 9 muestra los resultados que comparan la incorporación de distintos azúcares sobre la velocidad de disolución.

Ejemplo C4: Estudio farmacocinético en perros

[0435] Este ejemplo compara los efectos farmacocinéticos de administrar varias formulaciones de dispersión sólida en perros pretratados con famotidina. Las formulaciones administradas en perros pretratados con famotidina se resumen en la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19. Composición de las formulaciones del comprimido de dispersión sólida administrada en perros pretratados con famotidina a una dosis de 100 mg.

	Componente	Composición (% p/p)			
		Formulación A	Formulación B	Formulación C	Formulación D
Intrgranular	Sal de bismesilato de la Fórmula IA: dispersión sólida de HPMC	62,5 ¹	62,5 ¹	--	62,5 ¹
	Compuesto de la Fórmula I: HPMC: dispersión sólida de TPGS	--	--	62,5 ¹	--
	Manitol (Pearlitol 160C)	19,25	19,25	22,25	--
	Manitol (Pearlitol SD 100)	--	--	--	19,25
	Crospovidona (Polyplasdone XL)	10,0	3,0	3,0	5,0
	Poloxámero 407 (Lutrol micro 127)	--	3,0	--	--
	Poloxámero 188 (Lutrol micro 68)	3,0	--	--	3,0
	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1,0	1,0	1,0	1,0
	Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	0,5	0,5	0,5	0,5
Extragranular	Crospovidona (Polyplasdone XL)	3,0	10,0	10,0	5,0
	Celulosa microcristalina	--	--	--	3,0

	(Avicel PH 102)				
	Estearato de magnesio (Hyqual Code 5712)	0,75	0,75	0,75	0,75
Total		100	100	100	100

1: Equivalente al 20 % del compuesto de la Fórmula I base libre. La cantidad real de dispersión sólida de sal de bismesilato de la Fórmula IA se ajustó según el FCF con un ajuste simultáneo en la cantidad de manitol.

[0436] Los datos farmacocinéticos para este estudio se resumen en la Tabla 20 a continuación.

Tabla 20. Resumen de datos farmacocinéticos para comprimidos de dispersión sólida (por ejemplo, comprimidos que comprenden dispersión sólida) administrados en dosis de 100 mg en perros pretratados con famotidina (n=6).

Dosis (mg)	Pretratami ento en perros	Formulació n	F (%)	AUC ₀₋₂₄ (μM·hr)		Cmax (μM)		Tmax (hr)	
			Medio	Medio	DS	Medio	DS	Medio	DS
100	famotidina	Formulación A	6,5	2,1	1,1	0,4	0,2	1,8	0,4
100	Famotidina	Formulación B	3,1	1,0	0,5	0,2	0,05	2,1	1,0
100	famotidina	Formulación C	7,1	2,3	1,0	0,3	0,1	3,2	0,7
100	famotidina	Formulación D	20	6,4	7,8	0,8	0,5	1,7	0,5

[0437] Tal como se muestra en la tabla anterior, durante el tamizado de la desintegración inicial, se observó que las formulaciones que contenían Poloxámero 407 erosionaron ligeramente más rápido que aquéllas que contenían Poloxámero 188. De manera similar, aumentando la cantidad de crospovidona en la porción extragranular se aumentó la velocidad de erosión. La Formulación C fue dosificada a fin de probar el efecto de incorporar un tensioactivo (TPGS) en la solución de alimentación de atomización. La Formulación D se preparó utilizando Mannitol SD100 como relleno y MCC102 en la porción extragranular para

mejorar la capacidad del proceso. Los datos farmacocinéticos presentados en la tabla anterior muestran que la Formulación D dio como resultado la mayor biodisponibilidad en perros pretratados con famotidina entre las formulaciones probadas. Además, se observó que la Formulación D no tenía efecto en el pH.

[0438] Los resultados resumidos en la Tabla 21 a continuación muestran que se observó que la biodisponibilidad de la Formulación D en perros pretratados con pentagastrina fue similar a aquella en perros pretratados con famotidina. Además, como se muestra en la FIG. 11, se observó que la Formulación D aumentó la exposición en perros pretratados con famotidina aprox. 100 veces.

Tabla 21. Performance farmacocinética en perros pretratados (n=6) de la Formulación D en comparación con la Formulación Fx

Dosis (mg)	Pretratamiento en perros	Formulación	F (%)	AUC ₀₋₂₄ (µM·hr)		Cmax (µM)		Tmax (hr)	
			Medio	Medio	DS	Medio	DS	Medio	DS
100	pentagastrina	Formulación Fx (sal de monomesilato del compuesto de la Fórmula I, concentración del fármaco del 20 %)	34	11	1,8	1,6	0,2	2,7	1,2
	famotidina		0,2	0,06	0,01	0,02	0,002	1,7	0,6
100	pentagastrina	Formulación D (sal de bismesilato de la Fórmula IA, concentración del fármaco del 20 %, base libre)	18	6,1	1,8	1,1	0,1	2,3	0,8
	famotidina		20	6,4	7,8	0,8	0,5	1,7	0,5

Ejemplo C5: Estudios de estabilidad

[0439] Este ejemplo muestra la estabilidad del comprimido de dispersión sólida que se prepara de acuerdo con el Ejemplo C1 anterior.

[0440] Se evaluó la estabilidad química y física del compuesto de la Fórmula I: dispersión sólida de HPMC que se prepara de acuerdo con el Ejemplo C1 luego de su almacenamiento por hasta tres meses bajo condiciones abiertas a 40 °C y 75 % de HR. Se monitoreó la estabilidad física utilizando tanto DPRX y RMNes ¹³C. Tal como se muestra en la FIG. 6, el patrón de DPRX no cambió a lo largo del tiempo. De manera similar, los espectros de RMNes ¹³C incluidos en la FIG. 7, no muestran evidencia de cristalización luego de tres meses de almacenamiento bajo condiciones abiertas a 40 °C y 75 % de HR. Los resultados de la estabilidad química que se resumen en la Tabla 22 muestran que el compuesto de la Fórmula I: dispersión sólida de HPMC es químicamente estable luego de 1 mes de almacenamiento bajo condiciones diferentes.

Tabla 22. Estabilidad química del compuesto de la Fórmula I: dispersión sólida de HPMC luego de 1 mes de almacenamiento bajo condiciones diferentes.

Condiciones de almacenamiento	Compuesto de la Fórmula I (% AN)	Total Imp/Deg (% AN)
t=0	100,0	Traza
5 °C	100,0	Traza
25 °C y 60 % de HR	99,9	Traza
40 °C y 75 % de HR	99,9	Traza
60 °C	99,8	0,12

Para todas las muestras, se almacenaron 5 gramos de polvo en una bolsa de aluminio termosellada con 0,25 g de desecante.

N/D = no detectado

traza = < 0,05 %

[0441] Se monitoreó la estabilidad física de la dispersión sólida de la sal de bismesilato de la Fórmula IA durante el procesamiento utilizando análisis de DPRX. Tal como se muestra en la FIG. 5, el patrón DPRX de la dispersión sólida no cambió durante el proceso de fabricación del comprimido.

[0442] Se evaluó la estabilidad química y física de un lote de desarrollo de comprimidos utilizando HPLC y DPRX. Se envasaron veinte (20) comprimidos en frascos de PEAD de 120 mL con y sin desecantes. Los resultados presentados en la Tabla 23 a continuación muestran que la formulación del comprimido de dispersión sólida es estable luego de 3 meses de almacenamiento bajo condiciones diferentes.

Tabla 23. Datos del desarrollo de estabilidad de un comprimido de dispersión sólida de sal de bismesilato de la Fórmula IA, 200 mg (Formulación 2)

Condición	Momento	Potencia (%)	Compuesto de la Fórmula I % AN	Total Deg/Imp (%)	VRT 0,55	VRT 0,64	VRT 0,71	VRT 0,73	VRT 0,93	VRT 1,30	VRT 1,32
Inicial	t=0	100,5	99,9	0,1	--	--	0,05	--	--	--	--
5 °C, 3 g desecante	1 mes	99,1	99,7	0,3	traza	--	0,06	--	--	0,14	--
	3 meses	100,3	100,0	--	--	--	--	--	--	--	--
25 °C y 60 % de HR, 3 g desecante	1 mes	100,5	99,9	0,1	traza	--	0,07	--	--	0,16	--
	3 meses	99,6	100,0	0,1	traza	--	--	--	--	--	--
40 °C y 75 % de HR, 3 g desecante	1mes	100,5	99,7	0,3	0,07	--	0,12	--	0,06	0,08	0,08
	3 meses	96,3	99,7	0,3	0,06	0,05	0,04	0,14	0,06	--	--
40 °C y 75 % de HR, sin desecante	1mes	100,5	99,5	0,5	0,07	--	0,20	0,05	0,08	0,13	--

traza: < 0,05 %

Se envasaron veinte (20) comprimidos en un frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) de color blanco de 120 mL, con cero o tres gramos de desecante de gel de sílice y rollo de fibra de poliéster. Cada frasco se tapa con una tapa rosca de polipropileno a prueba de niños de color blanco con una envoltura de tapa recubierta de aluminio sellada por inducción se tapa utilizando.

[0443] A 25 °C y 60 % de HR, no se observaron nuevos agentes de degradación ni crecimiento de las impurezas totales. A 40 °C y 75 % de HR luego de 1 mes, sólo se observó un aumento del 0,1 % de las impurezas totales en

presencia de desecantes mientras se observó un aumento del 0,2 % sin desecantes. Luego de tres meses de almacenamiento a 40 °C y 75 % de HR con desecantes, el nivel total de impurezas no se modificó. Los principales agentes de degradación observados bajo esta condición son VRT 0,71 y VRT 0,73. También se observó que los comprimidos de dispersión sólida (es decir, comprimidos que comprenden dispersión sólida) eran físicamente estables durante el almacenamiento, tal como se muestra en la FIG. 10.

Ejemplo C6: Proceso de fabricación del secado por atomización

[0444] Este ejemplo muestra la preparación de una dispersión atomizada utilizando un proceso de secado por atomización.

[0445] Se preparó una dispersión sólida de una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I combinando el polimorfo Forma 3, una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I con hipromelosa 2910 y agua purificada. Se agregó ácido metansulfónico adicional (en las cantidades que se especifican en la Tabla 24 a continuación) a las soluciones de alimentación para crear dispersiones sólidas con más de dos molar equivalentes de ácido metansulfónico. Las soluciones de alimentación resultantes se secaron por atomización. La composición cuantitativa de la solución de alimentación y los polvos atomizados resultantes se muestran en las Tablas 24 - 25 a continuación.

Tabla 24. Composición representativa de la solución de alimentación para secado por atomización y el polvo atomizado.

Componente	Solución de alimentación (% p/p)	Polvo atomizado (% p/p)
Fórmula I (base libre, agregado como bismesilato monohidratado) ^a	5,0	32,4 – 34,0
Ácido metansulfónico ^b	2,2 – 2,9	19,0 – 15,0
HPMC E3 ^c	7,5	48,6 – 51,0
Agua	CN	--
Total	100,0	100,0

^a Solución para secado por atomización preparada de sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (Forma 3). En la Tabla anterior se muestra la cantidad equivalente de base libre presente.

^b El total de ácido metansulfónico presente incluye ácido metansulfónico y sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (Forma 3) más cualquier ácido metansulfónico adicional agregado durante la preparación de la solución de alimentación.

^c La relación del compuesto de la Fórmula I como una base libre y HPMC E3 es 1:1,5 (p/p).

Tabla 25. Composición representativa de las soluciones de alimentación para secado por atomización.

Componente	Composición de la solución de alimentación (% p/p)			
	1,9 molar eq. MSA	2,1 molar eq. MSA	2,3 molar eq. MSA	2,5 molar eq. MSA
Fórmula I (base libre, agregada como bismesilato monohidratado) ^a	5,0	5,0	5,0	5,0
Ácido metansulfónico ^b	2,3	2,5	2,7	2,9
HPMC E3 ^c	7,5	7,5	7,5	7,5
Agua	CN	CN	CN	CN
Total	100,0			

^a Solución para secado por atomización preparada de sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (Forma 3). En la Tabla anterior se muestra la cantidad equivalente de base libre presente.

^b El total de ácido metansulfónico presente incluye ácido metansulfónico y sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (Forma 3) más cualquier ácido metansulfónico adicional agregado durante la preparación de la solución de alimentación.

^c La relación del compuesto de la Fórmula I como una base libre y HPMC E3 es 1:1,5 (p/p).

Tabla 26. Composición representativa del polvo atomizado

Componente	Composición del polvo atomizado (% p/p)			
	1,9 molar eq. MSA	2,1 molar eq. MSA	2,3 molar eq. MSA	2,5 molar eq. MSA
Fórmula I (base libre, agregada como bismesilato monohidratada) ^a	33,9	33,4	32,9	32,4
Ácido metansulfónico ^b	15,3	16,6	17,8	19,0

HPMC E3 ^c	50,8	50,0	49,3	48,6
Total	100,0			

^a Solución para secado por atomización preparada de sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (Forma 3). En la Tabla anterior se muestra la cantidad equivalente de base libre presente.

^b El total de ácido metansulfónico presente incluye ácido metansulfónico y sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I (Forma 3) más cualquier ácido metansulfónico adicional agregado durante la preparación de la solución de alimentación.

^c La relación del compuesto de la Fórmula I como una base libre y HPMC E3 es 1:1,5 (p/p).

[0446] Se evaluó la estabilidad física del polvo atomizado luego de su almacenamiento bajo condiciones abiertas a temperatura ambiente y 75 % de HR utilizando difracción de polvo con rayos X (DPRX). Tal como se muestra en la Tabla 27 a continuación y en la FIG. 13, se observó inesperadamente que al aumentar la cantidad de ácido metansulfónico presente se evitó el cambio de forma.

Tabla 27. Estabilidad física de las muestras de dispersión sólida de la sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I como una función del contenido de ácido metansulfónico.

Equivalentes de molar de ácido metansulfónico	Patrón de DPRX de muestras almacenadas por 2 meses a temperatura ambiente y 75 % de HR bajo condiciones abiertas
1,9	Se observaron cambios
2,1	Se observaron cambios
2,3	No se observaron cambios
2,5	No se observaron cambios

D. Estudios comparativos

Ejemplo D1: Efecto de los antiácidos

[0447] Este ejemplo compara la interacción medicamentosa con antiácidos, omeprazol y famotidina, en las Formulaciones Fx, 1 y 2 descritas anteriormente.

[0448] Cada formulación se administró en las dosis indicadas en la Tabla 28 a continuación en perros pretratados con omeprazol o famotidina. Se midieron los parámetros farmacocinéticos. Tal como se muestra en los resultados resumidos en la Tabla 28 a continuación, se observó un efecto menor de disminución de ácido en la exposición con las Formulaciones 1 y 2 en comparación con la Formulación Fx.

Tabla 28. Porcentaje de exposición de razón media geométrica de mínimos cuadrados, con::sin disminución de ácido (90 % CI)

Parámetro	Formulación Fx 900 mg 2 BID + Omeprazol (N = 8)	Formulación 1 800 mg BID + Omeprazol (N = 11)	Formulación 2 800 mg BID + Omeprazol (N = 11)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	9 (4, 20)	44 (37, 52)	36 (27, 49)
C _{max} (ng/mL)	7 (3, 16)	48 (39, 58)	40 (30, 54)
C _{tau} (ng/mL)	10 (4, 21)	39 (32, 47)	33 (23, 47)
Parámetro	Formulación Fx 100 mg BID + famotidina (N = 11)	Formulación 1 800 mg BID + famotidina (N = 11)	Formulación 2 800 mg BID + famotidina (N = 13)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	74 (47, 116)	58 (48, 70)	83 (75, 91)
C _{max} (ng/mL)	78 (53, 116)	59 (48, 73)	83 (75, 92)
C _{tau} (ng/mL)	70 (38, 128)	56 (46, 68)	81 (73, 90)

[0449] Además, se determinó la variabilidad de exposición de las tres formulaciones y los resultados se resumieron en la FIG. 12. Tal como se muestra en esta figura, se observó menor variabilidad de exposición con la Formulación 2 en comparación con las otras formulaciones probadas.

Ejemplo D2: Estudio en seres humanos

[0450] La Formulación 1 (como se describe en el Ejemplo B1) y la Formulación 2 (como se describe en el Ejemplo C1) fueron administradas en seres humanos sanos voluntarios por 6 días a 800 mg dos veces por día. Desde el día 7 al 11, además de la formulación de una sal de bismesilato de la Fórmula IA administrada, se le administró a cada sujeto dosis de 20 mg de omeprazol una vez al día con dosis por la mañana del compuesto de la Fórmula I o 40 mg de famotidina una vez al día con dosis por la mañana del compuesto de la Fórmula I. Todas las dosis se administraron en condiciones de ayuno.

[0451] A lo largo de esta especificación se hace referencia a varias patentes, solicitudes de patentes y otros tipos de publicaciones (por ejemplo, artículos periodísticos). La divulgación de todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en el presente documento se incorporan en su totalidad y a todos los fines por remisión.

E. Otros estudios

Ejemplo E1: Comparación de la velocidad de disolución intrínseca

[0452] Este ejemplo compara la velocidad de disolución intrínseca de (i) un compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, como una base libre) (conocido en este Ejemplo como Compuesto 1), (ii) una sal de monomesilato de un compuesto de la Fórmula I (conocida en este Ejemplo como Compuesto 2), y (iii) el polimorfo Forma 3, que es un polimorfo de una sal de bismesilato monohidratada de un compuesto de la Fórmula I (conocido en este Ejemplo como Compuesto 3).

[0453] Las medidas de la disolución intrínseca se realizaron utilizando un equipo de disco giratorio. Los discos del Compuesto 1, Compuesto 2 y

Compuesto 3 se prepararon por separado comprimiendo directamente 100 mg de un polvo de los respectivos compuestos en un troquel a una presión de 2500 psi durante 2 minutos utilizando una prensa hidráulica (Carver Press, Fred Carver, NJ, USA). El área de la superficie expuesta para los discos resultantes fue de $0,5 \text{ cm}^2$. Para el estudio de disolución, se utilizó un equipo de disolución de USP que se mantuvo a $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Cada recipiente de disolución contenía 500 mL del medio acuoso de disolución de 0,05 N HCl o buffer de fosfato de pH 6,8 20 mM con 1% de bromuro de cetiltrimetilamonio (BCTA). Se sumergió el recipiente del disco (troquel) hasta la mitad en el medio de disolución y se giró a 100 rpm. Se retiraron las muestras en los intervalos de tiempo especificados y se determinó por HPLC la cantidad del compuesto disuelto.

[0454] La cantidad del compuesto disuelto en cada momento se graficó en relación con el tiempo y se obtuvo la velocidad de disolución observada (mg/min) de la pendiente del gráfico. La velocidad de disolución observada se dividió por el área de superficie del disco del compuesto ($0,5 \text{ cm}^2$) para obtener la velocidad de disolución intrínseca.

[0455] Los resultados de este estudio comparativo se resumen en la Tabla 29 a continuación.

Tabla 29.

Propiedades fisicoquímicas	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
Velocidad de disolución intrínseca en pH 1,3 0,05 N HCl con NaCl al 0,9 % (mg/min/cm^2)	0,00046	2,5	n.d.
Velocidad de disolución intrínseca en pH 6,8 20 mM fosfato con CTAB al 1 % (mg/min/cm^2)	n.d.	0,003	1,2

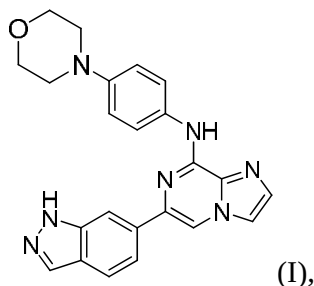
n.d. = no determinado

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Una composición que comprende:

(i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:



o un hidrato de la misma, y

(ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

2. La composición de la reivindicación 1, donde la sal de bismesilato es una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

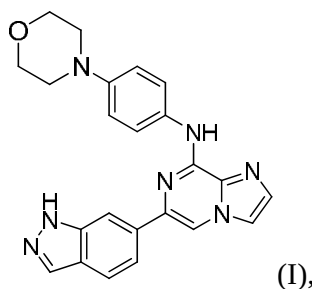
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde la sal de bismesilato es un polimorfo que tiene un patrón de difracción con rayos X que comprende reflexiones 2θ , 2θ de más o menos 0,2 grados, a 7,7, 12,9, 17,7 y 18,1.

4. La composición de la reivindicación 3, donde la sal de bismesilato es un polimorfo que tiene un patrón de difracción con rayos X que además comprende reflexiones 2θ , 2θ de más o menos 0,2 grados, a 13,8, 16,9, 22,9 y 26,1.

5. La composición de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 1 al 4, además comprende ácido metansulfónico.

6. Una composición que comprende:

(i) un compuesto de la Fórmula I:



o un catión del mismo;

- (ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo; y
- (iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. La composición de la reivindicación 6, donde el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, están presentes en la composición en una relación molar del ácido metansulfónico, o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, de entre 2:1 y 3:1.

8. La composición de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 1 al 7, donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos un polímero farmacéuticamente aceptable.

9. La composición de la reivindicación 8, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es un inhibidor de precipitación.

10. La composición de la reivindicación 8, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es un polímero no iónico.

11. La composición de la reivindicación 8, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo integrado por hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona, povidona, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa etílica, piroxilina, óxido de

polietileno, alcohol polivinílico, polietilenglicol y polivinil caprolactam - polivinil acetato - polietilenglicol.

12. La composición de la reivindicación 11, donde al menos un polímero farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa.

13. La composición de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 8 al 12, donde la composición comprende una matriz polimérica que se puede obtener de al menos un polímero farmacéuticamente aceptable.

14. La composición de la reivindicación 13, donde el compuesto de la Fórmula I, o un catión del mismo, y el ácido metansulfónico, o un anión del mismo, están dispersos dentro de la matriz polimérica.

15. La composición de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 1 al 14, además comprende agua.

16. La composición de cualesquiera reivindicaciones 1, 2 y 5 al 15, donde la composición es una solución de alimentación para secado por atomización.

17. La composición de cualesquiera reivindicaciones 1, 2 y 5 al 14, donde la composición es un polvo atomizado.

18. La composición de la reivindicación 17, donde el polvo es polvo no cristalino.

19. La composición de la reivindicación 17 o 18, donde el polvo se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende reflexiones 2θ , 2θ de más o menos 0,2 grados, a 6,3 y entre 26,1 y 26,6.

20. La composición de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 1 al 14 y del 17 al 19, donde la composición es un comprimido.

21. La composición de la reivindicación 20, además comprende al menos un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un tensioactivo, un deslizante o un lubricante, o cualesquiera combinaciones de ellos.

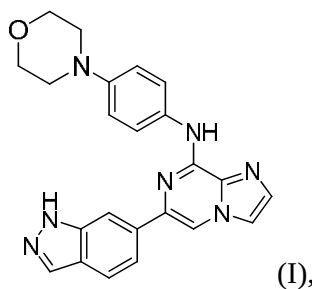
22. La composición de la reivindicación 21, donde al menos un diluyente es manitol.

23. La composición de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 20 al 22, además comprende uno o más de crospovidona, poloxámero, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

24. Un método para fabricar un comprimido que comprende:

a) formación de un polvo atomizado de una solución de alimentación, donde la solución de alimentación comprende:

(i) un compuesto de la Fórmula I:



(I),

o un catión del mismo;

(ii) ácido metansulfónico, o un anión del mismo;

(iii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

(iv) agua; y

b) granulación seca del polvo atomizado y al menos excipiente adicional farmacéuticamente aceptable para formar un granulado; y

c) compresión del granulado para formar el comprimido.

25. El método de la reivindicación 24, donde el ácido metansulfónico o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo, están presentes en la solución de alimentación en una relación molar del ácido metansulfónico o un anión del mismo, y el compuesto de la Fórmula I o un catión del mismo, de entre 2:1 y 3:1.

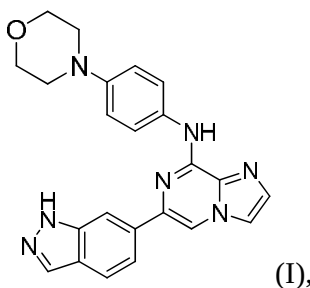
26. El método de la reivindicación 24 o 25, donde la sal de mesilato del compuesto de la Fórmula I es una sal de bismesilato del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma.

27. El método de la reivindicación 26, donde la sal de mesilato es una sal de bismesilato monohidratada del compuesto de la Fórmula I.

28. Un método de fabricación de un comprimido que comprende:

a) granulación por vía seca:

(i) una sal de bismesilato de un compuesto de la Fórmula I:



(I),

o un hidrato de la misma, y

(ii) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar un granulado; y

b) compresión del granulado para formar el comprimido.

29. Un comprimido fabricado de acuerdo con el método de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 24 al 28.

30. Una presentación farmacéutica que comprende la composición de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 1 al 14 y del 17 al 23, o el comprimido de la reivindicación 29.

31. Un artículo manufacturado que comprende la composición de cualesquiera reivindicaciones enumeradas del 1 al 14 y del 17 al 23, o el comprimido de la reivindicación 29, o una presentación farmacéutica de la reivindicación 30.

32. Un método para tratar una afección en un ser humano en necesidad, que consiste en administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de las reivindicaciones enumeradas del 1 al 14 y del 17 al 23, o una cantidad terapéuticamente efectiva de un comprimido de la reivindicación 29, o una cantidad terapéuticamente efectiva de una presentación farmacéutica de la reivindicación 30, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por cáncer y enfermedades autoinmunes.

33. El método de la reivindicación 32, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (LLP), síndrome mielodisplásico (SMD), síndrome mieloproliferativo (SMP), leucemia mieloide crónica (LMC), mieloma múltiple (MM), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de células del manto (LCM), linfoma folicular (LF), macroglobulinemia de Waldeström (MW), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma de células B grandes difuso (LCBGD), linfoma linfoplasmacítico (LL) y linfoma de la zona marginal (LZM).

34. El método de la reivindicación 33, donde la afección es un linfoma no Hodgkin (LNH).

35. El método de la reivindicación 34, donde el LNH es un linfoma no Hodgkin indolente (LNHi).

36. El método de la reivindicación 35, donde el LNHi es LNHi refractario.

37. El método de la reivindicación 35, donde el LNHi es LNHi no LF.

38. El método de la reivindicación 32, donde la afección es seleccionada del grupo integrado por asma, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple y lupus.

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTA, 8 - COLOMBIA

22373

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

GILEAD CONNECTICUT, INC.

domiciliado (s) 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404
en/of Estados Unidos de América

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also

© CAVELIER ABOGADOS

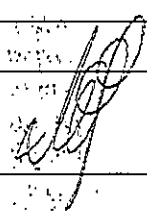
procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 30 de noviembre de 2015

En/in Buenos Aires, Argentina

Por/by Dagmar Messerer

Firma/Signature 

CAVELIER

ABOGADOS

Señor Director

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E.

S.

D.

Asunto :Solicitud de patente para **FORMULACIÓN DE INHIBIDORES DE LA SYK**

PCT/US2014/048741

Solicitante :**GILEAD CONNECTICUT, INC.**

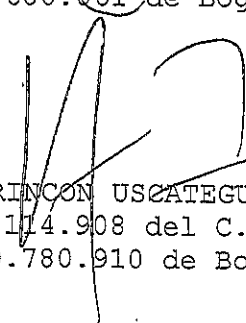
Yo, ADRIANA ZAPATA GIRALDO mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.680.061 de Bogotá, en mi calidad de representante legal de la sociedad CAVELIER ABOGADOS domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35, en desarrollo de la representación que le fue otorgada por **GILEAD CONNECTICUT, INC.**, confiero poder a los doctores ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.780.910 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 114.908, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 de Usaquén, portadora de la Tarjeta Profesional No. 23.555, JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL, identificado con la cédula de ciudadanía No. 16.209.380 de Cartago (Valle), portador de la Tarjeta Profesional No. 40.119 y EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY identificada con la cédula de ciudadanía No. 52.006.265 de Bogotá, portadora de la Tarjeta Profesional No. 65.794, para presentar la solicitud de registro de la patente indicada en la referencia.

Los apoderados quedan facultados para interponer recursos, transigir, conciliar, desistir, cancelar, recibir, renunciar, sustituir y revocar las sustituciones, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Señor Director,


ADRIANA ZAPATA GIRALDO
C.C. No. 51.680.061 de Bogotá

Acepto:


ANDRES RINCON USCATEGUI
T.P.A. No. 114.908 del C.S.J.
C.C. No. 79.780.910 de Bogotá

MMS\SDC\COLO-22373-841-006-5

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

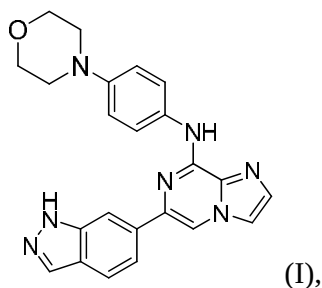
BOGOTÁ - Edificio Siskit - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel: (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 875 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

FORMULACIÓN DE INHIBIDORES DE LA SYK

RESUMEN

En el presente documento se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto con la fórmula:



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato de la misma, y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula I, o un hidrato de la misma, puede ser una sal de mesilato, incluyendo, por ejemplo, una sal de monomesilato o una sal de bismesilato, o un hidrato de la misma. Además se divulgan los métodos de uso de la composición farmacéutica.

FIG. 14D

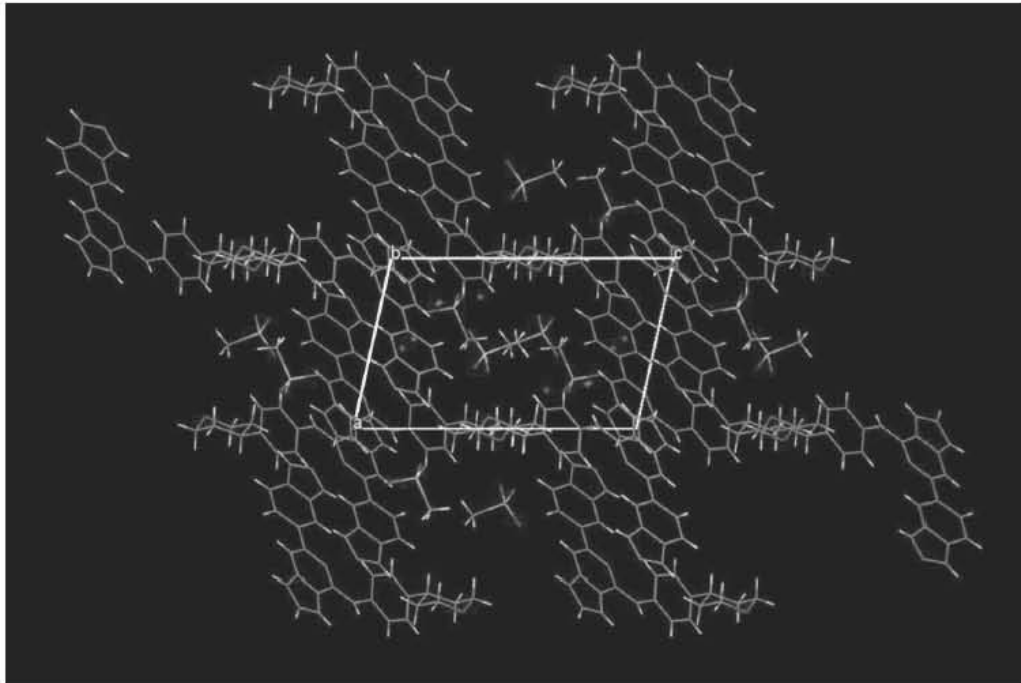


FIG. 14B

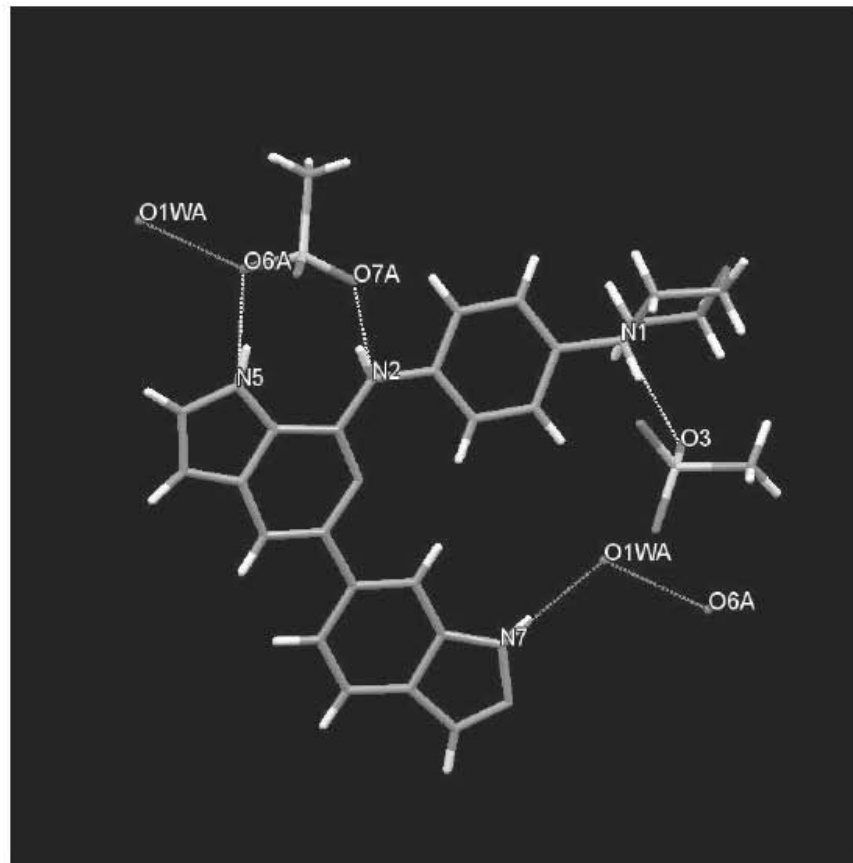


FIG. 13

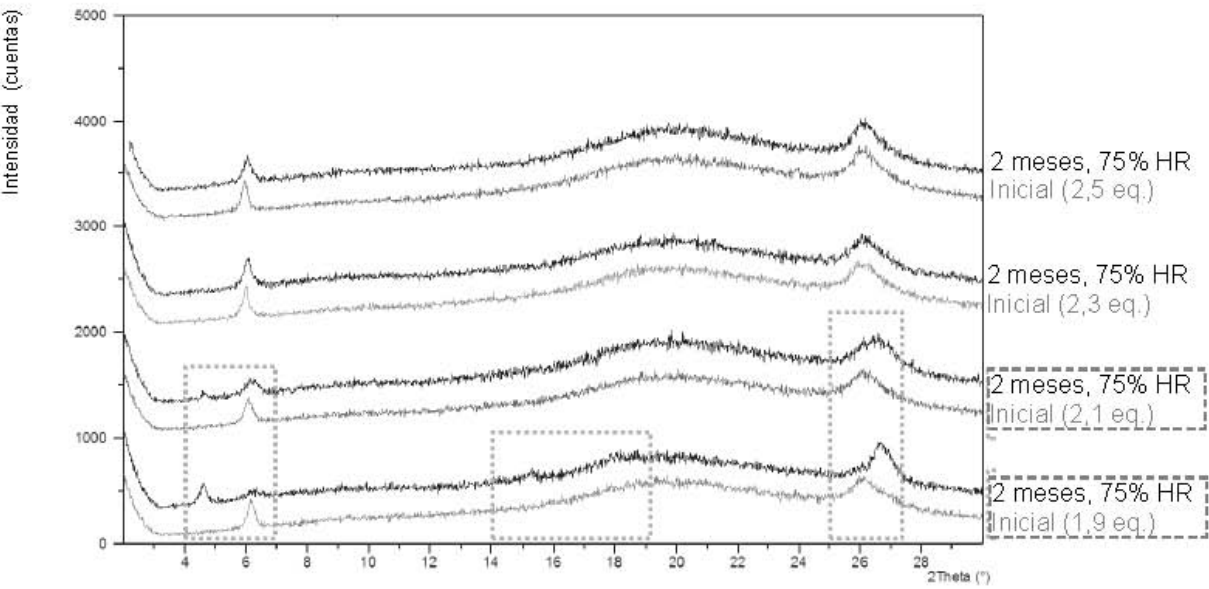


FIG. 12

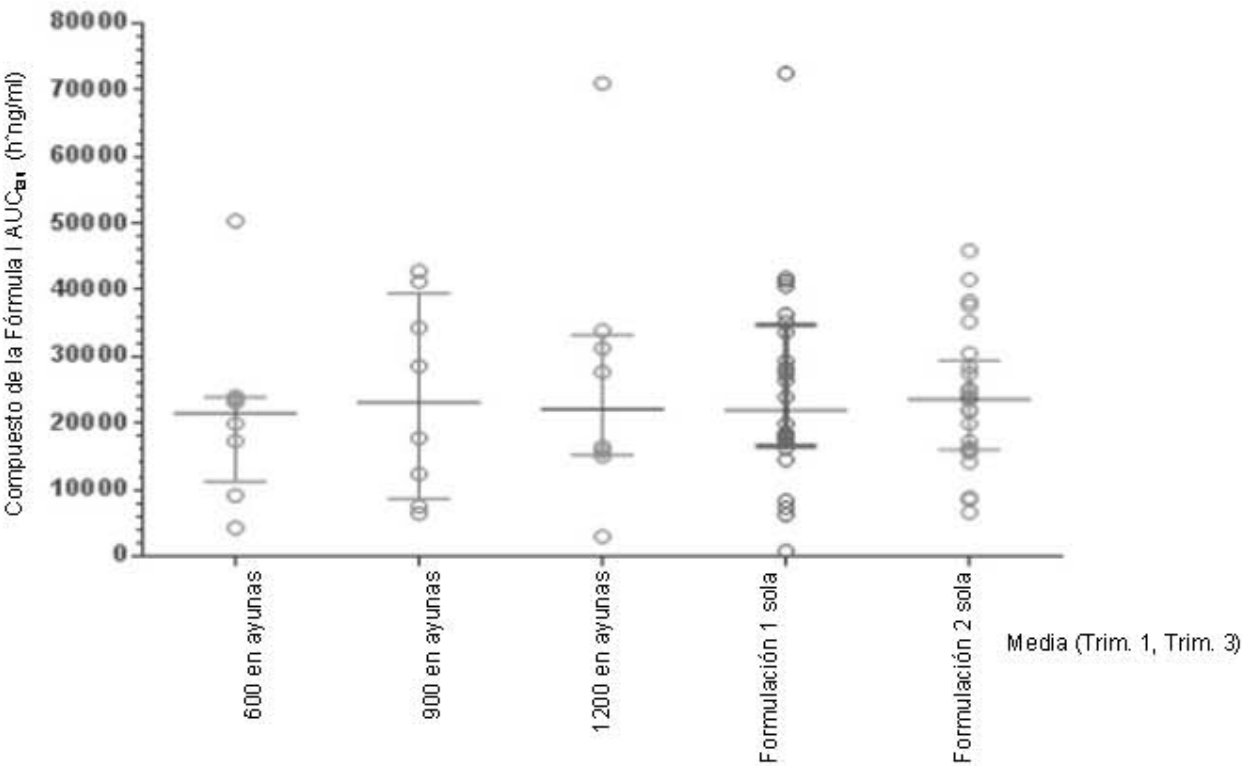


FIG. 11

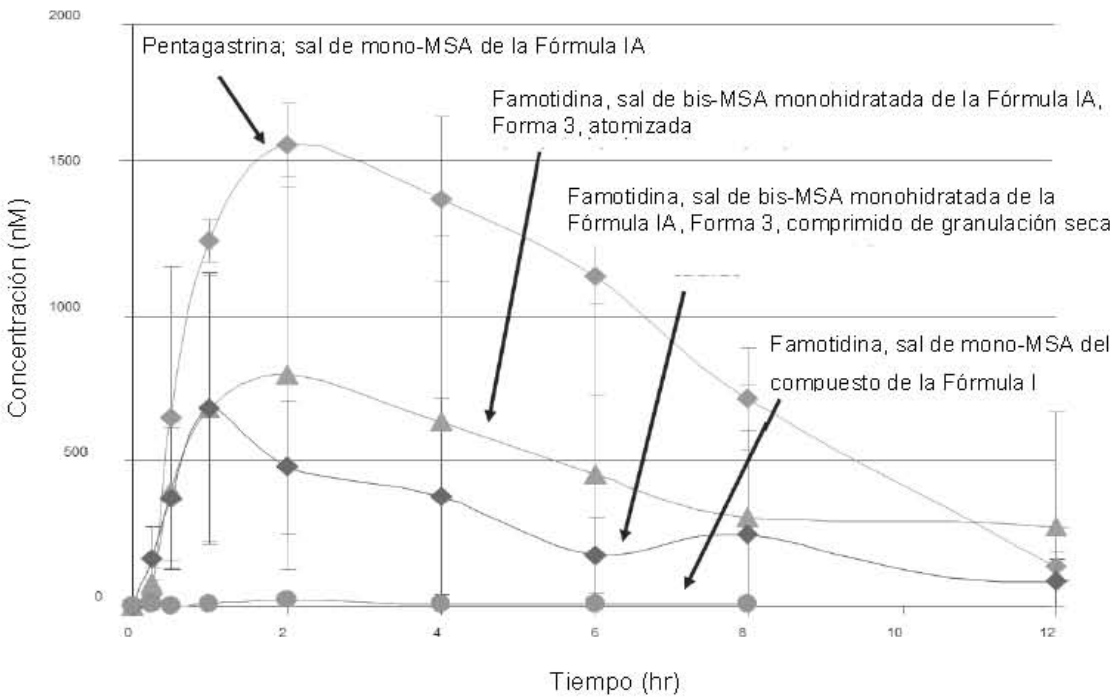


FIG. 10

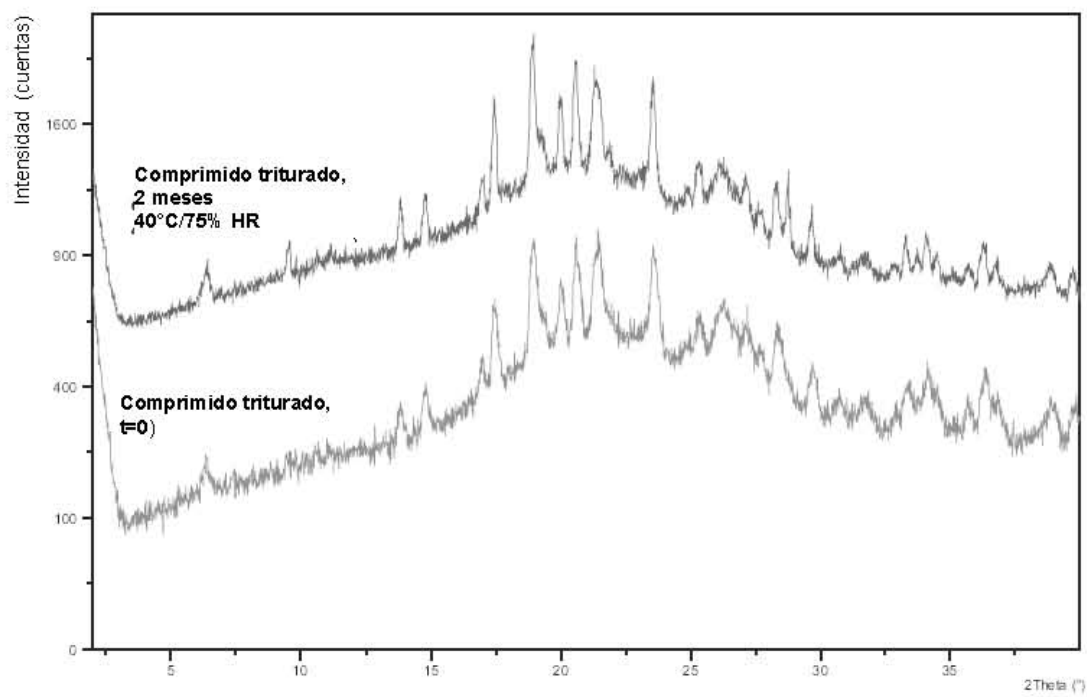


FIG. 9

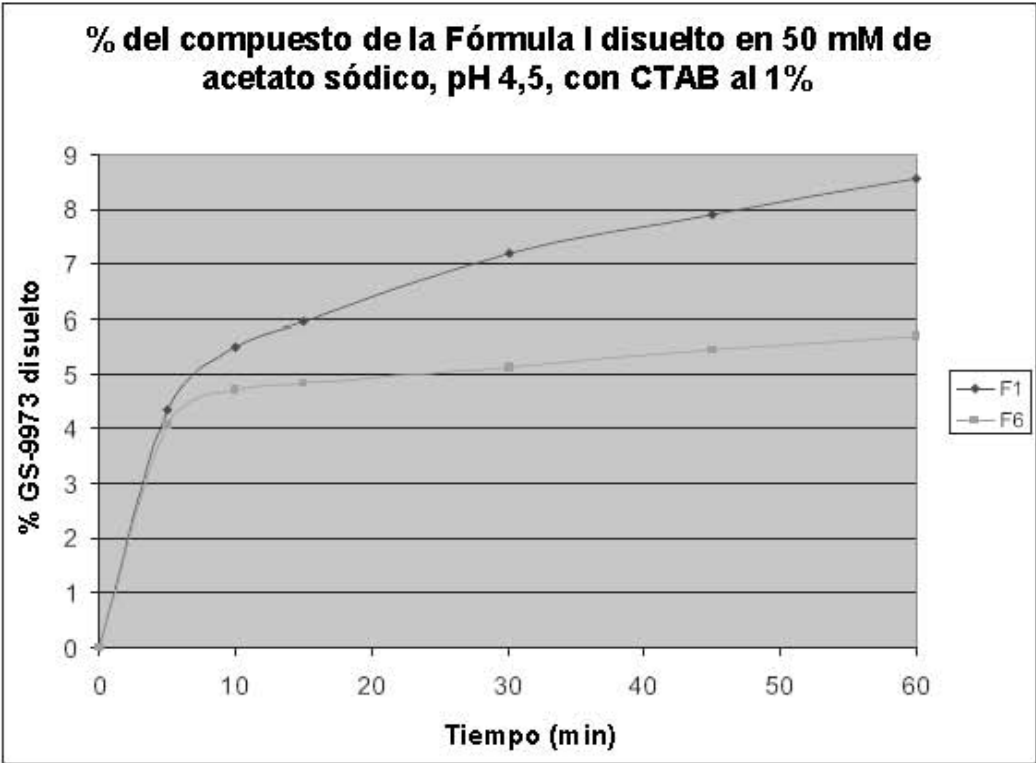


FIG. 8B

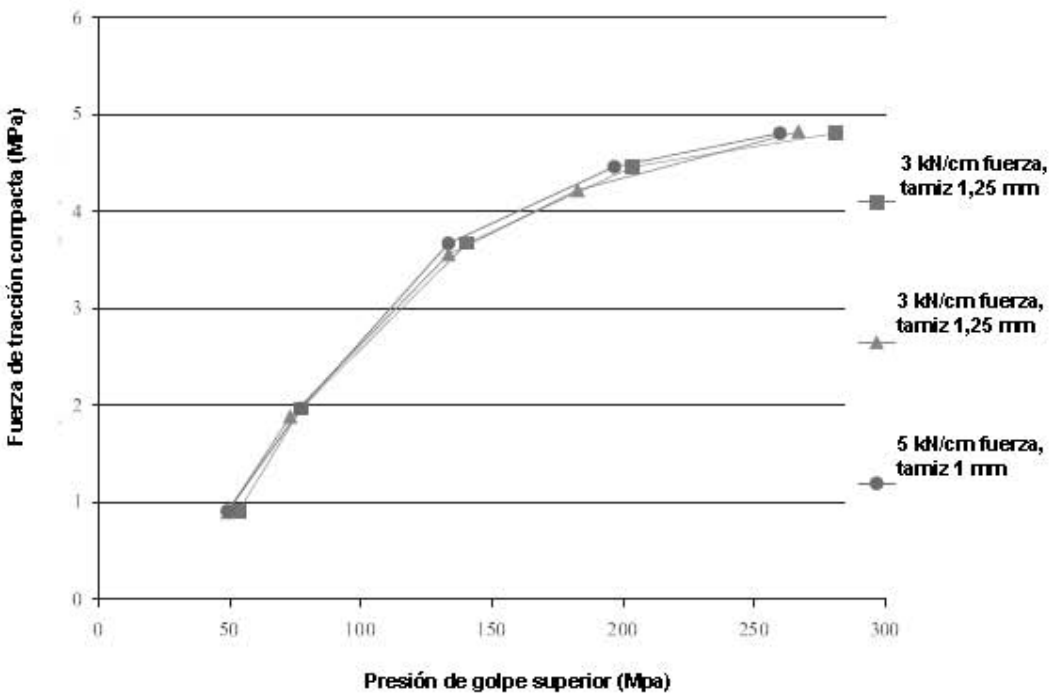


FIG. 8A

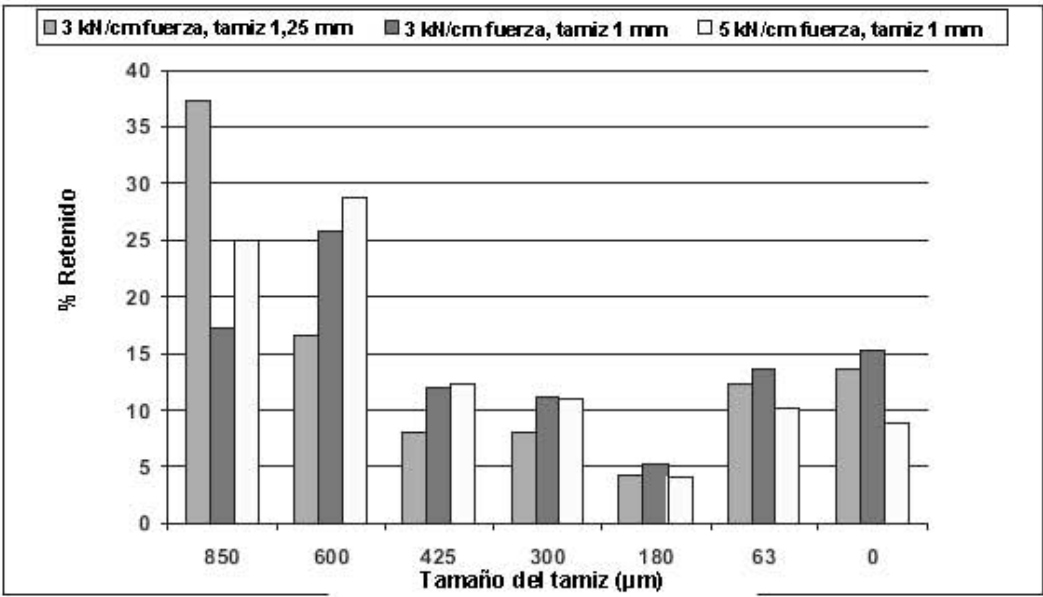


FIG. 7

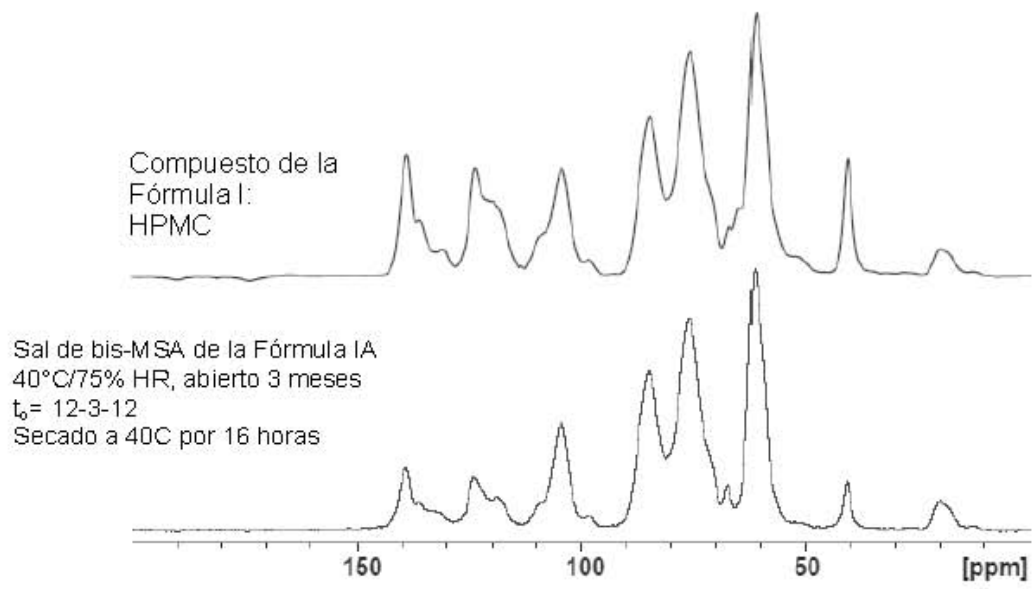


FIG. 6

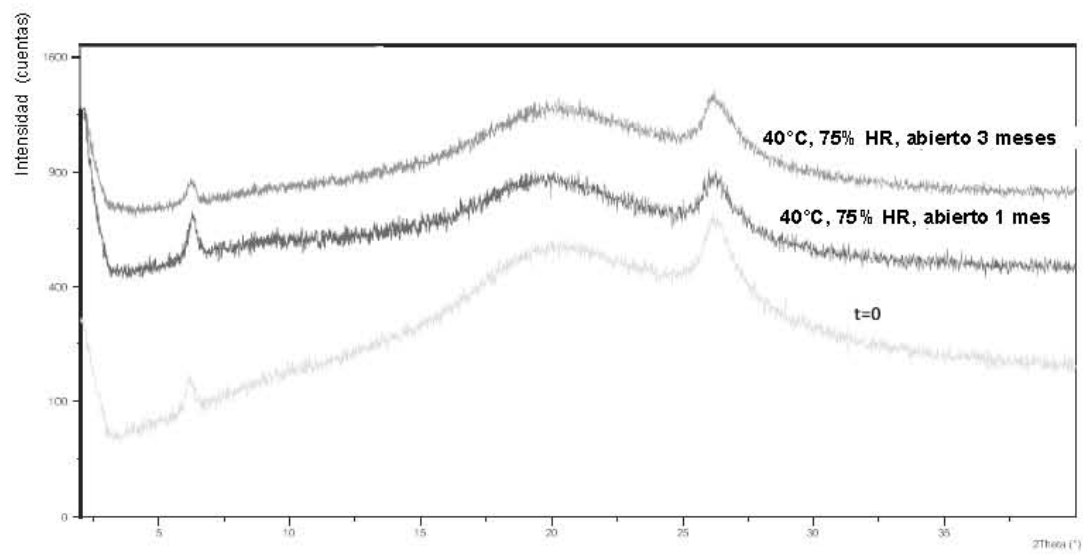


FIG. 5

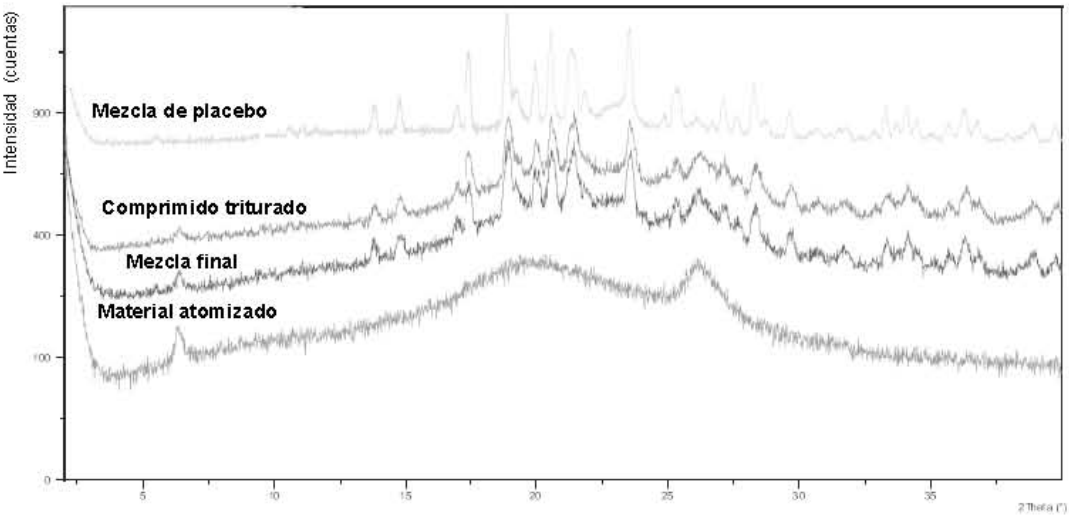


FIG. 4

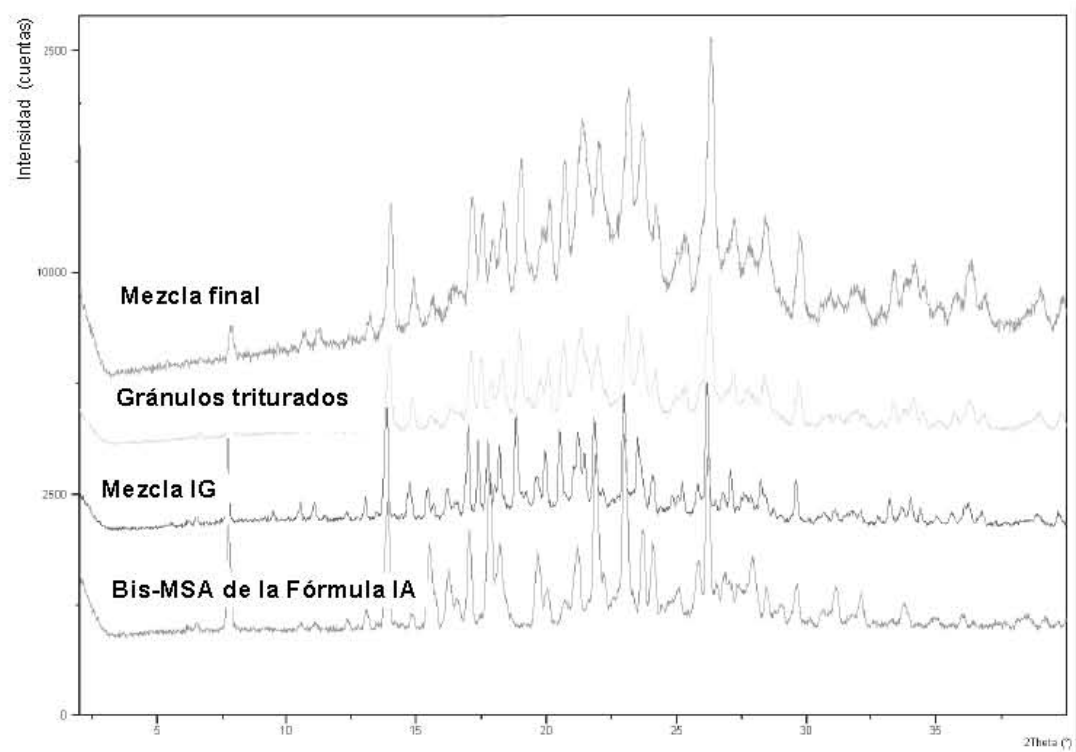


FIG. 3

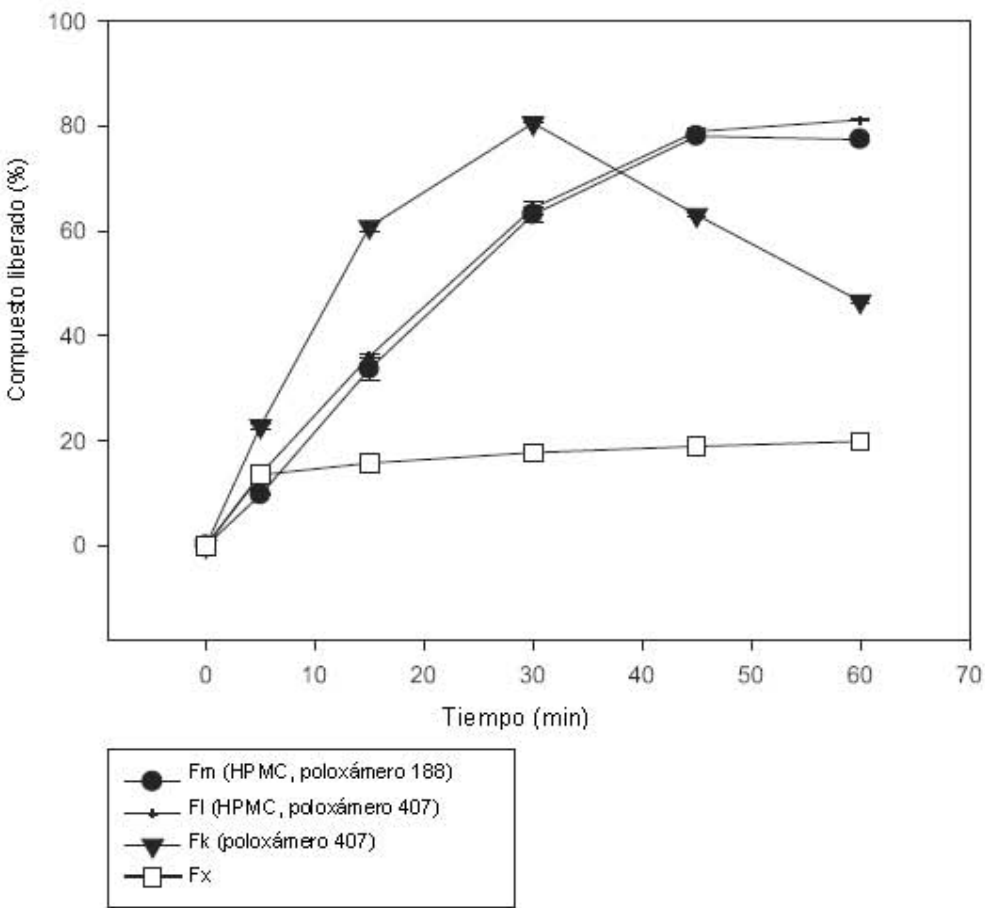


FIG. 2A

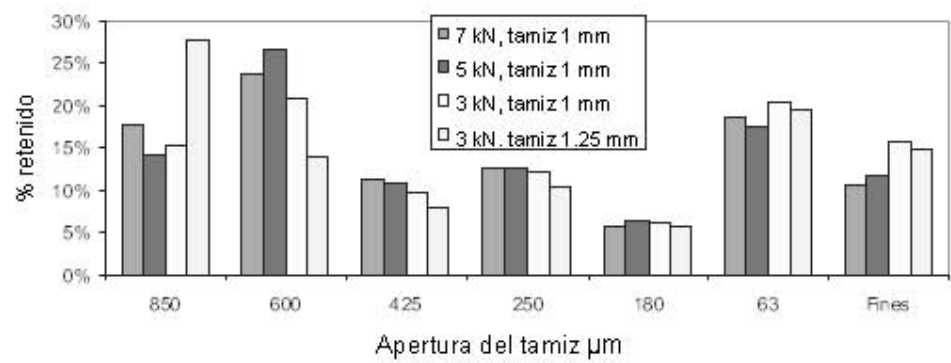


FIG. 2B

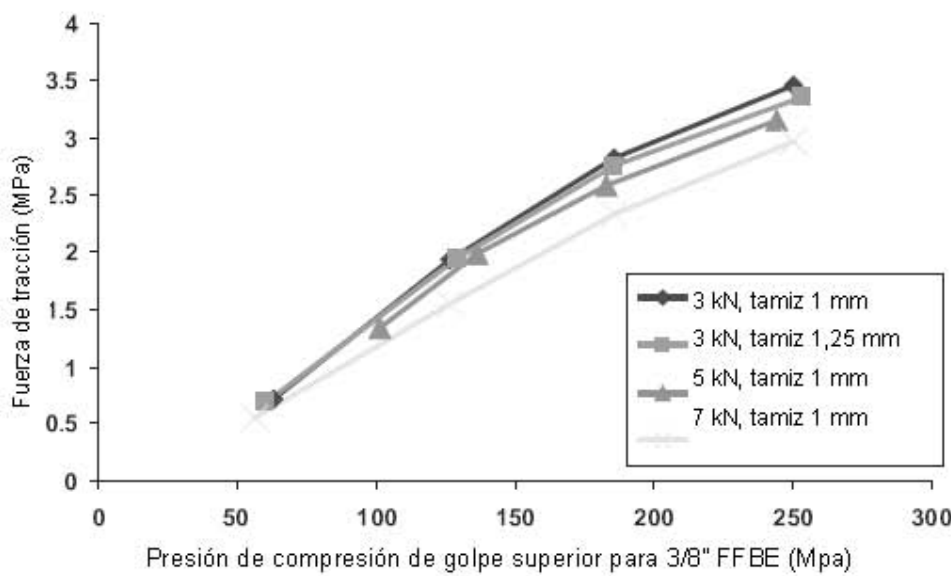


FIG. 1D

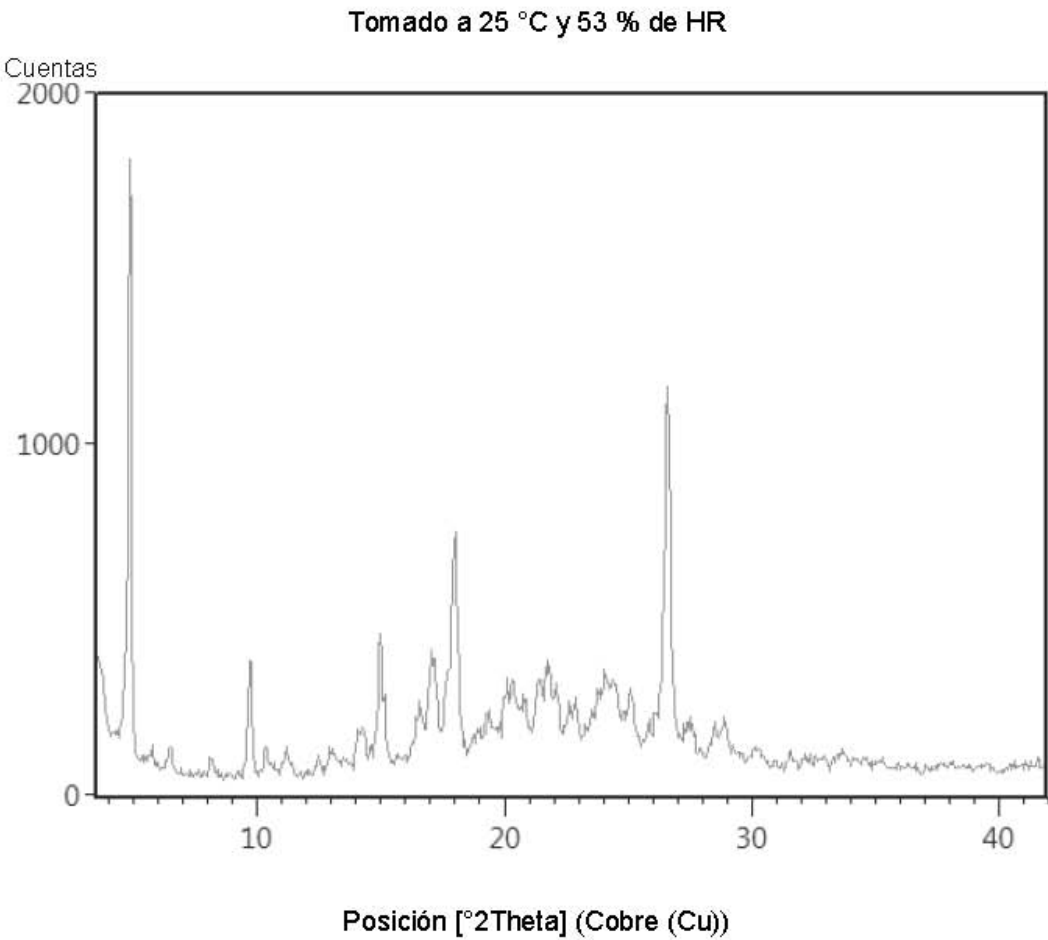


FIG. 1C

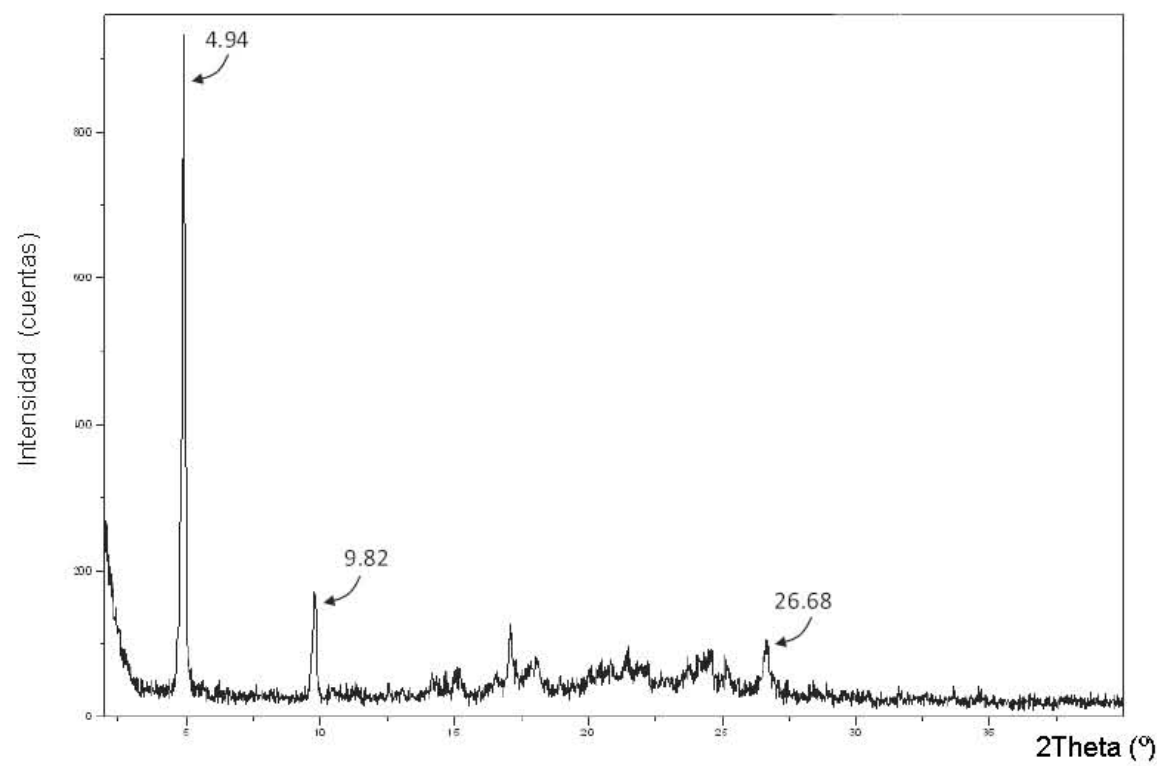


FIG. 1B

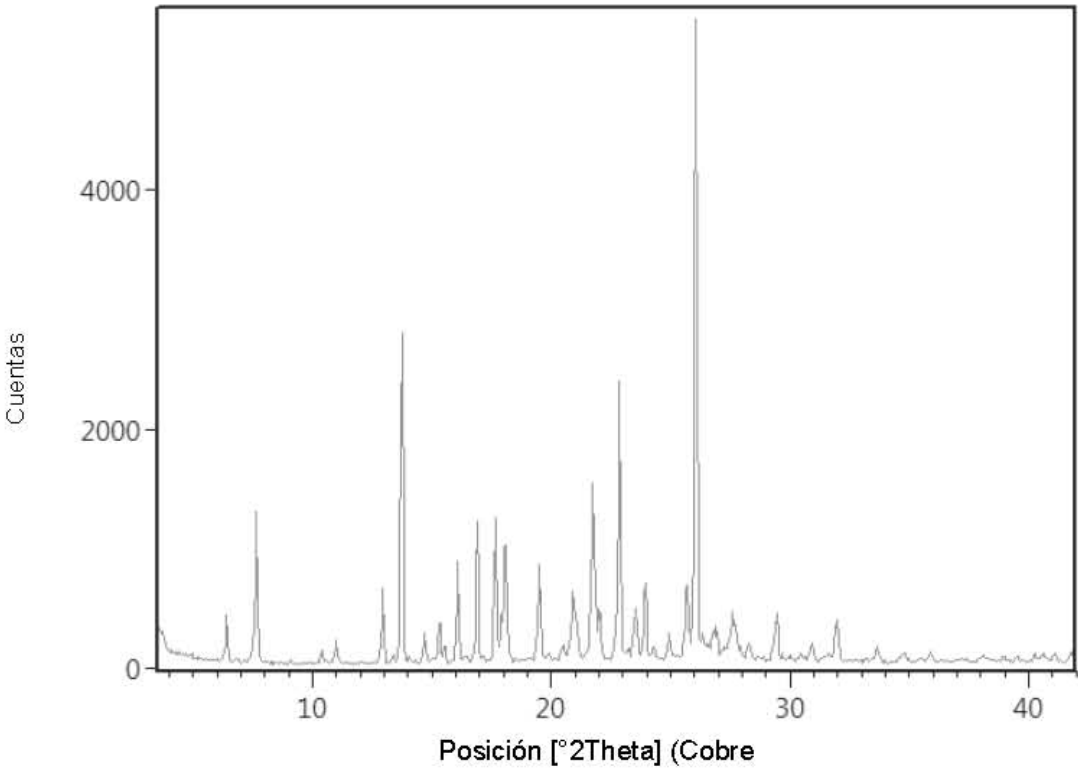


FIG. 1A

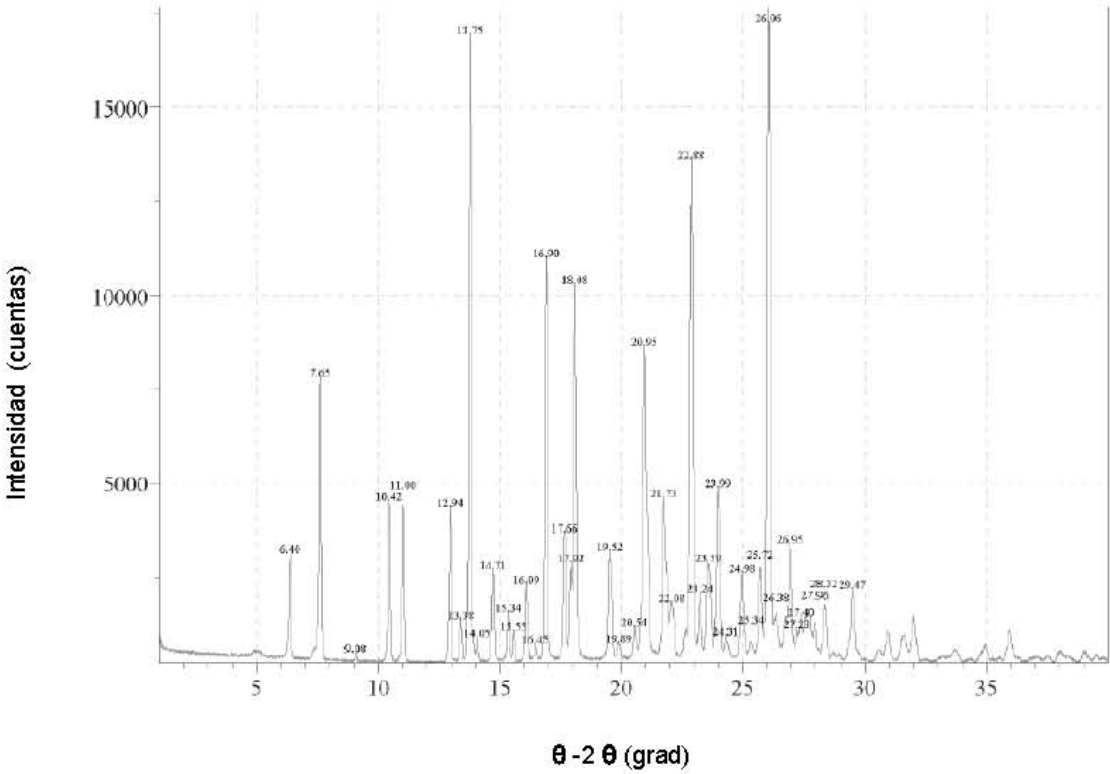


Imagen por PatternMatch v3.0.4