

COMPOSICIONES PARA COMPRIMIDOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/384,643, presentada el 7 de setiembre de 2016 y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/535,162, presentada el 20 de julio de 2017, cuyas descripciones se incorporan en su totalidad mediante referencia.

CAMPO

[0002] En la presente se proporcionan composiciones para comprimidos que comprenden 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol o sales farmacéuticamente aceptables de estas. En determinadas modalidades, el comprimido se utiliza como medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, como el cáncer.

TÉCNICA PREVIA

[0003] Se ha informado que 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de este es eficaz en el tratamiento de enfermedades proliferativas, inclusive cánceres. Véase la publicación estadounidense n.º US 2013/0190287; US 2016/0089374 y WO 2015/017821.

[0004] Es necesario desarrollar formulaciones de comprimidos que comprendan 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol que tengan buena capacidad de elaboración, disolución, estabilidad y biodisponibilidad.

COMPENDIO

[0005] En la presente se proporciona una composición para comprimidos que comprende 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de este (Compuesto 1) como agente activo, uno o más excipientes intragranulares y uno o más excipientes extragranulares. En una modalidad, la composición para comprimidos

comprende 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol o metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol como agente activo, uno o más excipientes intragranulares y uno o más excipientes extragranulares. En una modalidad, la composición para comprimidos comprende un metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol como agente activo, uno o más excipientes intragranulares y uno o más excipientes extragranulares.

[0006] En determinadas modalidades, el agente activo usado en las composiciones para comprimidos es una forma sólida de una sal de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, la composición para comprimidos comprende la Forma polimorfa 3 del metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol como un agente activo, uno o más excipientes intragranulares y uno o más excipientes extragranulares.

[0007] En una modalidad, los excipientes intragranulares comprenden un diluyente, un aglutinante, un potenciador de solubilidad, un desintegrante, un deslizante y un lubricante. En una modalidad, los excipientes extragranulares comprenden un diluyente, desintegrante, un deslizante, un lubricante y un agente de recubrimiento.

[0008] En determinadas modalidades, los comprimidos que se proporcionan en la presente son comprimidos recubiertos de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 150 mg de concentración del Compuesto 1. En determinadas modalidades, los comprimidos que se proporcionan en la presente son comprimidos recubiertos de 25 mg, 50 mg, 100 mg y 150 mg de concentración de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[0009] En determinada modalidad, se proporciona en la presente un método para preparar un comprimido que comprende el Compuesto 1. En determinadas modalidades, el método comprende mezclar el Compuesto 1 con un excipiente intragranular y un excipiente extragranular y comprimir con una herramienta de compresión.

[0010] En una modalidad, el método comprende mezclar el Compuesto 1, un diluyente,

un aglutinante, un potenciador de solubilidad, un desintegrante y un deslizante en una etapa de premezcla para obtener una premezcla, mezclar la premezcla con un lubricante para obtener una premezcla lubricada, granular en seco para obtener gránulos compactos que luego se mezclan con excipientes extragranulares, inclusive un diluyente, un desintegrante, un deslizante y un lubricante para obtener la mezcla final. La mezcla final se comprime luego con una herramienta de compresión para obtener un comprimido. En determinadas modalidades, el comprimido está recubierto con un agente de recubrimiento.

[0011] En determinadas modalidades, se proporciona en la presente un comprimido que comprende de alrededor de 15 a alrededor de 50 % del Compuesto 1 como ingrediente activo. En determinadas modalidades, se proporciona en la presente un comprimido que comprende alrededor de 20, 25 o 30 % en peso del Compuesto 1 como ingrediente activo según el peso total del comprimido.

[0012] En determinadas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas o tumores sólidos, cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que comprende la administración de un comprimido que se proporciona en la presente. También se proporciona en la presente el Compuesto 1 para su uso en tales métodos.

[0013] En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés), síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés), leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés), sarcoma mielóide, mieloma múltiple, linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos B), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL, por sus siglas en inglés) y neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mielóide, mieloma múltiple, linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos B), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides y neoplasia mieloproliferativa (MPN, por sus siglas en inglés),

cada una caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

[0014] En una modalidad, el tumor sólido se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma y colangiocarcinoma, cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

5 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

[0015] La Figura 1 es un difractograma en polvo por rayos X (XRPD, por sus siglas en inglés) del compuesto 1, Forma 3.

[0016] La Figura 2 es un perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC, por sus siglas en inglés) del compuesto 1, Forma 3.

10 [0017] La Figura 3 es un perfil de análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) del compuesto 1, Forma 3.

[0018] La Figura 4 es un perfil de absorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés) del compuesto 1, Forma 3.

15 [0019] La Figura 5 ilustra un plan de desarrollo del proceso para elaborar comprimidos de 25 y 150 mg.

[0020] La Figura 6 proporciona un diagrama de flujo del proceso para elaborar comprimidos recubiertos.

[0021] La Figura 7 ilustra la pérdida de residuos del comprimido debido al pegado y la formación de película de punzones usando métodos conocidos en la técnica.

20 [0022] La Figura 8 ilustra la pérdida de la corona en comprimidos redondos preparados mediante los métodos conocidos en la técnica.

[0023] La Figura 9 ilustra la pérdida de corona en los comprimidos ovales preparados mediante los métodos conocidos en la técnica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

25 [0024] Los detalles de construcción y disposición de los componentes que se establecen en la siguiente descripción o que se ilustran en las figuras pretenden describir modalidades no taxativas. Se incluyen expresamente otras modalidades y formas diferentes de llevar a la práctica la invención. Además, la redacción y la terminología que se usan en la presente tienen fines descriptivos y no deberían ser interpretadas en forma
30 taxativa. El uso de “que incluye”, “que comprende” o “que tiene”, “que contiene”, “que

implica”, y variaciones de estas en la presente, significa que abarcan los elementos enumerados en adelante y equivalentes de estos, así como elementos adicionales.

Definiciones

[0025] Tal como se usó anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo.

[0026] Tal como se usa en la presente solicitud, la forma singular “un”, “una” y “el/la” incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la expresión “excipiente intragranular” incluye uno o más excipientes intragranulares s.

[0027] El “Compuesto 1” pretende describir 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de metanosulfonato también conocida como sal de mesilato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol, inclusive las formas sólidas de esta.

[0028] La expresión “forma sólida” hace referencia a una forma cristalina o una forma amorfa, o una mezcla de estas, de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol o una sal de metanosulfonato de esta. Las formas sólidas ilustrativas de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol y sus sales de metanosulfonato se describen en WO 2015/018060, WO 2015/017821 y PCT/US2016/016335, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad mediante referencia.

[0029] Tal como se usa en la presente, los términos “inhibir” o “prevenir” incluyen tanto la inhibición o prevención completa como parcial. Un inhibidor puede inhibir completa o parcialmente la diana prevista.

[0030] El término “tratar” significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o el avance de una enfermedad/trastorno (es decir, un cáncer, tal como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma, leucemia mielógena

aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielocítica crónica (CMML), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o neoplasia mieloproliferativa (MPN)), reducir la gravedad de la enfermedad/trastorno (es decir, un cáncer que se selecciona de tumor sólido, leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o neoplasia mieloproliferativa (MPN)), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2, o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/trastorno (es decir, un cáncer tal como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma, leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o neoplasia mieloproliferativa (MPN)), disminuir la gravedad de la enfermedad/trastorno (es decir, un cáncer que se selecciona de tumor sólido, leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o neoplasia mieloproliferativa (MPN)), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2).

[0031] Tal como se usan en la presente y a menos que se indique de otro modo, las expresiones “prevenir,” “que previene” y “prevención” hacen referencia a la prevención del inicio, reaparición o propagación de una enfermedad o trastorno, o de uno o más síntomas de estos. Las expresiones “prevenir,” “que previene” y “prevención” contemplan una acción que se da antes de que un paciente comience a padecer la enfermedad o trastorno específico o los síntomas de estos, lo que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno.

[0032] Tal como se usa en la presente, y a menos que se indique de otro modo, las expresiones “controlar,” “que controla” y “control” abarcan prevenir la reaparición de la enfermedad o trastorno específico en un paciente que ya ha padecido de la enfermedad o trastorno, o prolongar el tiempo en el cual un paciente que padeció la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo o duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en la que el paciente responde a la enfermedad o trastorno.

[0033] Como se usa en la presente, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un

trastorno, o una “cantidad terapéuticamente eficaz”, hace referencia a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis individual o múltiple a un sujeto, para el tratamiento de una célula, o para curar, aliviar, mitigar o mejorar a un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

5 [0034] Las expresiones “sujeto”, “paciente”, “sujeto que lo necesite” y “paciente que lo necesite” se usan en la presente indistintamente y hacen referencia a un organismo vivo que padece de una o más enfermedades descritas en la presente (por ejemplo, AML) que se puede tratar con la administración de una composición descrita en la presente. Los ejemplos no taxativos de organismos incluyen seres humanos, otros mamíferos, bovinos, 10 ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En modalidades, el sujeto es un ser humano. Un sujeto humano puede tener entre alrededor de 1 año de edad y alrededor de 100 años de edad. En modalidades, los sujetos en la presente se pueden caracterizar por que la enfermedad se pueda tratar (por ejemplo, un “sujeto con AML”, un “sujeto con cáncer” o un “sujeto con leucemia”).

15 [0035] Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una sustancia que ayuda en la administración de un agente activo a un sujeto mediante, por ejemplo, la modificación de la estabilidad de un agente activo o la modificación de la absorción por parte de un sujeto tras la administración. Un excipiente farmacéuticamente aceptable normalmente no tiene efectos toxicológicos adversos significativos en el paciente. Los 20 ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agentes espesantes, amortiguadores, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, saborizantes, ésteres de ácido graso, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes y similares. El experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos conocidos en la técnica son útiles en la presente invención e incluyen los enumerados, por ejemplo, en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 25 Rowe R.C., Shesky P.J. y Quinn M.E., 6° Ed., The Pharmaceutical Press, RPS Publishing (2009). Las expresiones “agente espesante” y “amortiguador” se usan de acuerdo con el significado común y corriente dentro de la técnica.

[0036] La expresión “excipientes intragranulares” hace referencia a ingredientes que se 30 incorporan en la formulación antes de la granulación, es decir., ingredientes que se ubican

en la parte interna de la estructura granular.

[0037] La expresión “excipientes extragranulares” hace referencia a ingredientes que se incorporan luego de la granulación, es *decir*, ingredientes que se ubican en la parte externa respecto a la estructura granular.

5 [0038] Tal como se usa en la presente, “administrar” o “administración” hacen referencia al acto de administrar en forma física una sustancia, tal como existe fuera del cuerpo, a un sujeto. La administración incluye todas las formas conocidas en la técnica para la administración de agentes terapéuticos, inclusive, de modo no taxativo, administración oral, tópica, mucosa, inyecciones, intradérmica, intravenosa, intramuscular
10 u otro método de administración física descrita en la presente o conocida en la técnica (*por ejemplo*, implante de un dispositivo de liberación lenta, tal como una bomba miniosmótica a un sujeto; formulaciones liposomales; bucal; sublingual; palatal; gingival; nasal; vaginal; rectal; intraarteriolar; intraperitoneal; intraventricular; intracraneal; o transdérmica).

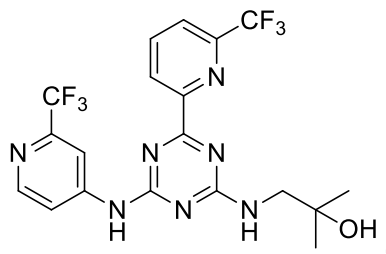
15 [0039] La expresión “administración conjunta” tal como se usa en la presente con respecto a un agente terapéutico adicional contra el cáncer significa que el agente terapéutico adicional contra el cáncer se puede administrar antes, en forma consecutiva o luego de la administración de una composición que se proporciona en la presente. En tal tratamiento de terapia combinada, el segundo o segundos agentes terapéuticos se
20 administran mediante métodos convencionales.

[0040] Tal como se usa en la presente, la expresión “alrededor de” significa aproximadamente, en el intervalo de, más o menos o en torno de. Cuando la expresión “alrededor de” se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo al extender los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, la
25 expresión “alrededor de” se usa en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una varianza de 10 %.

1. Compuesto

[0041] En una modalidad, el Compuesto 1 para su uso en las composiciones para comprimidos en la presente es 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol que tiene la siguiente
30

fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este (Compuesto 1).

5 [0042] En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[0043] En una modalidad, el Compuesto 1 es una forma sólida de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. Las formas sólidas ilustrativas de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol y metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol se describen en WO 2015/018060 y WO 2015/017821 y PCT/US2016/016335, cada una de las cuales se
15 incorpora en su totalidad mediante referencia.

[0044] En una modalidad, el Compuesto 1 es una Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[0045] Los métodos ilustrativos para la síntesis de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol y metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol se describen en la solicitud estadounidense publicada US-2013/0190287 y la solicitud provisional estadounidense n.º 62/201,546. Los métodos ilustrativos para la síntesis de las formas sólidas de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol se describen en WO 2015/018060, WO 2015/017821 y
20
25

PCT/US2016/016335, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad mediante referencia.

[0046] En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprende el Compuesto 1 en alrededor de 15 % a alrededor de 50 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden el Compuesto 1 en alrededor de 15 % a alrededor de 40 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden el Compuesto 1 en alrededor de 20 %, alrededor de 25 % o alrededor de 30 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de alrededor de 20 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de alrededor de 25 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden el Compuesto 1 en una cantidad de alrededor de 30 % en peso según el peso total del comprimido.

[0047] En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol en alrededor de 15 % a alrededor de 50 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol en alrededor de 15 % a alrededor de 40 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol en alrededor de 20 %, alrededor de 25 % o alrededor de 30 % en peso según el peso total del comprimido.

2.Forma polimorfa 3

[0048] En una modalidad, los comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden la Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[0049] En una modalidad, la Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol se preparó mediante el contacto de una solución de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol en acetona con una solución de ácido metansulfónico (MSA)/acetona.

[0050] En determinadas modalidades, la Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol se caracterizó por el patrón de difracción en polvo por rayos X (XRPD) que se muestra en la Figura 1, y los datos que se muestran en la Tabla A, que se obtuvieron con el uso de radiación CuK α . En una modalidad particular, el polimorfo se caracteriza por uno o más de los picos que se toman de la Figura 1, tal como se muestra en la Tabla A. Por ejemplo, el polimorfo se caracteriza por uno o dos, o tres, o cuatro, o cinco, o seis, o siete, u ocho, o nueve, o diez de los picos que se muestran en la Tabla A.

Tabla A

Ángulo2- Theta°	Intensidad%
7,5	100,0
9,0	16,5
9,3	27,2
14,5	48,5
15,2	17,2
18,0	17,0

Ángulo2- Theta°	Intensidad%
18,8	32,6
19,9	18,7
21,3	19,3
24,8	33,8

[0051] En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por los picos identificados en ángulos 2θ de 7,5, 9,3, 14,5, 18,8, 21,3 y 24,8°. En una modalidad adicional, la Forma 3 se caracteriza por los picos que se identifican en ángulos 2θ de 7,5, 14,5, 18,8 y 24,8°. En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por los picos identificados en ángulos 2θ de 7,5, 14,5 y 24,8°.

[0052] En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por el perfil de calorimetría por barrido diferencial (DSC) que se muestra en la Figura 2. La gráfica de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, donde la velocidad de cambio de la temperatura es de alrededor de 10 °C /min. El perfil se caracteriza por una fuerte transición endotérmica con una temperatura de inicio de alrededor de 210,7 °C con una fusión a alrededor de 213,4 °C.

[0053] En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por el análisis termogravimétrico (TGA) que se muestra en la Figura 3. El perfil de TGA grafica el porcentaje de pérdida de peso de la muestra en función de la temperatura, donde la velocidad de cambio de temperatura es de alrededor de 10 °C /min. La pérdida de peso representa una pérdida de alrededor de 0,03 % del peso de la muestra a medida que cambia la temperatura de alrededor de 21°C a 196 °C y alrededor de 7,5 % del peso de la muestra a medida que la temperatura cambia de alrededor de 196 °C a 241 °C.

[0054] En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por un patrón de difracción en polvo por rayos X considerablemente similar a la Figura 1. En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por un perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC) considerablemente similar a la Figura 2. En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por un perfil de análisis

termogravimétrico (TGA) considerablemente similar a la Figura 3. En modalidades adicionales, una forma cristalina individual de la Forma 3 se caracteriza por uno o más de los elementos que se enumeran en el presente párrafo. En otra modalidad, la Forma 3 se caracteriza por un perfil de DYS considerablemente similar a la Figura 4.

5

3.Excipientes intragranulares

[0055] En una modalidad, los comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden uno o más excipientes intragranulares que se seleccionan del grupo que consiste en un diluyente, un aglutinante, un potenciador de solubilidad, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, un estabilizante y un regulador de pH.

10

(a) Diluyentes

[0056] Los diluyentes son excipientes que se usan para la disolución de componentes de la formulación tales como ingredientes activos y para regularlos a cantidades adecuadas para la formulación y, en algunos casos, para impartir estabilidad, una capacidad de moldearse mejorada y similares. Los diluyentes también se denominan rellenos o agentes espesantes. Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa, glucosa, sacarosa, maltosa (preferentemente polvo de golosinas (que contienen 83 % o más de maltosa)), trehalosa, azúcares tales como lactosa y fructosa, alcoholes de azúcar como manitol, xilitol, maltitol, sorbitol y eritritol y celulosa cristalina. En una modalidad, el diluyente usado en los comprimidos que se proporcionan en la presente es celulosa microcristalina PH102.

15

20

[0057] En determinadas modalidades, el comprimido comprende un diluyente en una cantidad de alrededor de 30 a 50 % en peso según el peso total del comprimido, tal como, por ejemplo, 35 a 45 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el comprimido comprende un diluyente en una cantidad de alrededor de 34,50, 39,50, 44,50 o 45 % en peso según el peso total del comprimido.

25

[0058] En determinadas modalidades, el comprimido comprende celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 30 a 50 % en peso según el peso total del comprimido, tal como, por ejemplo, 35 a 45 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el comprimido comprende celulosa microcristalina en una

30

cantidad de alrededor de 34,50, 39,50, 44,50 o 45 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el comprimido comprende celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 34,5 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el comprimido comprende celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 39,50 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el comprimido comprende celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 44,50 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el comprimido comprende celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 45 % en peso según el peso total del comprimido.

(b) Aglutinantes

[0059] Los aglutinantes se clasifican como excipientes que imparten la adherencia para mantener la calidad luego de la formación del comprimido. La cantidad de aglutinante en los comprimidos que se proporcionan en la presente varía según, por ejemplo, en el tipo de aglutinantes (propiedades tales como el peso molecular, la solubilidad y la viscosidad), el tipo y la cantidad de otros excipientes, el tipo y la cantidad de compuesto y su forma de dosificación y la etapa de formulación (método de granulación y método de formación de comprimidos).

[0060] Los ejemplos de aglutinantes útiles en los comprimidos incluyen: hidroxipropilcelulosa (nombre del producto: HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L, METOLOSE SR, KLUCEL-EF, KLUCEL-LF, KLUCEL-JF, y similares), hipromelosa (nombre del producto: TC-5E, TC-5R, TC-5M, TC-5S, METOLOSE 65SH, METHOCEL F, y similares), metilcelulosa (nombre del producto: METOLOSE SM, METHOCEL A, y similares), hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, povidona (nombre del producto: Kollidon, Plasdona, y similares), almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz y gelatina.

[0061] En una modalidad, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa (KLUCEL™ EXF PHARM).

[0062] En determinadas modalidades, la cantidad de aglutinante en los comprimidos que se proporcionan en la presente es de alrededor de 5 % en peso o menos según el

peso total del comprimido. En una modalidad, el aglutinante es de alrededor de 1 a 3 % en peso, en otra modalidad, el aglutinante es de alrededor de 2 % en peso.

[0063] En determinadas modalidades, la cantidad de hidroxipropilcelulosa en los comprimidos que se proporcionan en la presente es de alrededor de 5 % en peso o menos según el peso total del comprimido. En una modalidad, la hidroxipropilcelulosa es de alrededor de 1 a 3 % en peso, en otra modalidad, la hidroxipropilcelulosa es de alrededor de 2 % en peso.

c) Desintegrantes

[0064] Los desintegrantes son excipientes para mejorar la desintegración de una preparación, más particularmente, son excipientes que se van a agregar para desintegrar un comprimido al absorber agua en el cuerpo luego de la administración, expandiéndose, lo que facilita de este modo la liberación del ingrediente activo. En determinadas modalidades, la cantidad de desintegrantes en los comprimidos que se proporcionan en la presente se selecciona de modo que la desintegración y la disolución del comprimido no se reduzcan. En determinadas modalidades, la cantidad de desintegrante en el comprimido es de alrededor de 10 % en peso o menos según el peso total del comprimido.

[0065] Los ejemplos de desintegrantes incluyen: glicolato de almidón de sodio (nombre del producto: Primojel, GLYCOLYS, EXPLOTAB, y similares), alginato de sodio, carmelosa, calcio de carmelosa y sodio de carmelosa, éster de ácido graso de glicerina, carboximetilalmidón de sodio con poca sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado (nombre del producto: LYCATAB C, PCS, Graflow, almidón 1500, y similares).

[0066] En una modalidad, el desintegrante en el comprimido que se proporciona en la presente es glicolato de almidón de sodio.

[0067] En una modalidad, la cantidad de desintegrante en el comprimido es de alrededor de 4-8 % en peso. En una modalidad, la cantidad de desintegrante en el comprimido es de alrededor de 6 % en peso según el peso total del comprimido.

[0068] En una modalidad, la cantidad de glicolato de almidón de sodio en el comprimido es de alrededor de 4-8 % en peso. En una modalidad, la cantidad de glicolato de almidón de sodio en el comprimido es de alrededor de 6 % en peso según el peso total del

comprimido.

[0069] (d) Agente humectantes

[0070] Los agentes humectantes son excipientes para mejorar la solubilización del agente activo. Los ejemplos de agentes humectantes incluyen laurilsulfato de sodio y polietilen-polipropilenglicol. En una modalidad, el agente humectante es laurilsulfato de sodio.

[0071] En determinadas modalidades, la cantidad de agente humectante en el comprimido es de alrededor de 3 % en peso o menos según el peso total del comprimido. En una modalidad, la cantidad de agente humectante en el comprimido es de alrededor de 1-2 % en peso. En una modalidad, la cantidad de agente humectante en el comprimido es de alrededor de 1 % en peso según el peso total del comprimido.

[0072] En determinadas modalidades, la cantidad de laurilsulfato de sodio en el comprimido es de alrededor de 3 % en peso o menos según el peso total del comprimido. En una modalidad, la cantidad de laurilsulfato de sodio en el comprimido es de alrededor de 1-2 % en peso. En una modalidad, la cantidad de laurilsulfato de sodio en el comprimido es de alrededor de 1 % en peso según el peso total del comprimido.

(e) Lubricantes

[0073] Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estereato de calcio, éster de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco, estearilfumarato de sodio y ácido esteárico. En una modalidad, el lubricante usado en las formulaciones para comprimidos en la presente es estearato de magnesio.

[0074] En una modalidad, la cantidad de estearato de magnesio en el comprimido es menor que 2 % o menos que 1 % en peso según el peso total del comprimido. En una modalidad, la cantidad de estearato de magnesio en el comprimido es de alrededor de 0,75 % en peso según el peso total del comprimido.

(f) Deslizantes

[0075] En una modalidad, el deslizante usado en los comprimidos que se proporcionan en la presente es dióxido de silicio coloidal. En determinadas modalidades, el deslizante en excipientes intragranulares se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 1 a 3 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el

deslizante en excipientes intragranulares es dióxido de silicio coloidal que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 0,75 % en peso según el peso total del comprimido.

(g) Otros excipientes

5 [0076] El comprimido que se proporciona en la presente puede contener varios excipientes que no sean los excipientes antemencionados, que sean farmacéuticamente aceptables y se usen como excipientes. Los ejemplos de otros excipientes incluyen, de modo no taxativo, potenciadores de solubilidad, estabilizantes, reguladores de pH, agentes de recubrimiento y pigmentos. En una modalidad, el otro excipiente se selecciona de un potenciador de solubilidad, un estabilizador y un regulador de pH.

10 [0077] La cantidad de estos excipientes en los comprimidos que se proporcionan en la presente se selecciona de modo que la disolución del Compuesto 1 del comprimido no se vea afectada negativamente. En una modalidad, la cantidad total de estos excipientes es de alrededor de 5 % o menos en peso según el peso total de comprimido o en una modalidad, la cantidad es 3 % o menos en peso o menos.

15 [0078] En determinadas modalidades, los comprimidos comprenden un estabilizador, tal como succinato de acetato de hipromelosa en una cantidad menor que 3 % en peso según el peso total del comprimido. En una modalidad, la cantidad de succinato de acetato de hipromelosa en el comprimido es de alrededor de 1 % en peso según el peso total del comprimido.

20 [0079] En determinadas modalidades, los comprimidos comprenden un agente de recubrimiento, tal como alcohol polivinílico.

[0080] En determinadas modalidades, los comprimidos comprenden un pigmento, tal como dióxido de titanio.

25 **4.Excipientes extragranulares**

[0081] En una modalidad, los comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden uno o más excipientes extragranulares que se seleccionan del grupo que consiste en un diluyente, un desintegrante, un deslizante, un lubricante, y un agente de recubrimiento.

30 (a) Diluyentes

[0082] En una modalidad, el diluyente usado en el excipiente extragranular es celulosa microcristalina PH 102. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 5 a 50 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 5 a 30 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 5 a 20 % en peso según el peso total del comprimido.

[0083] En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares es celulosa microcristalina que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 5 o 50 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares es celulosa microcristalina que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 5 o 25 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares es celulosa microcristalina que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 10 o 25 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares es celulosa microcristalina que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 9,5 o 20 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares es celulosa microcristalina que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 10 o 20 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares es celulosa microcristalina que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 9,5 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares es celulosa microcristalina que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 14,5 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el diluyente en los excipientes extragranulares es celulosa microcristalina que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 20 % en peso según el peso total del comprimido.

b) Desintegrantes

[0084] En una modalidad, el desintegrante usado en el excipiente extragranular es glicolato de almidón de sodio. En determinadas modalidades, el desintegrante en los excipientes extragranulares se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 1 a 5 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el desintegrante en los excipientes extragranulares se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 1 a 3 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el desintegrante en los excipientes extragranulares es glicolato de almidón de sodio que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 2 % en peso según el peso total del comprimido.

c) Deslizantes

[0085] En una modalidad, el deslizante usado en el excipiente extragranular es dióxido de silicio coloidal. En determinadas modalidades, el deslizante en los excipientes extragranulares se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 1 a 3 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el deslizante en excipientes extragranulares es dióxido de silicio coloidal que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 0,5 % en peso según el peso total del comprimido.

d) Lubricantes

[0086] En una modalidad, el lubricante usado en el excipiente extragranular es estearato de magnesio. En determinadas modalidades, el lubricante en los excipientes extragranulares se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 1 a 3 % en peso según el peso total del comprimido. En determinadas modalidades, el lubricante en los excipientes extragranulares es estearato de magnesio que se encuentra presente en una cantidad de alrededor de 0,75 % en peso según el peso total del comprimido.

(f) Otros excipientes

[0087] El comprimido que se proporciona en la presente puede contener varios excipientes extragranulares que no sean los excipientes antemencionados, que sean farmacéuticamente aceptables y se usen como excipientes. Los ejemplos de otros excipientes incluyen, de modo no taxativo, agentes colorantes, agentes de recubrimiento y agentes saborizantes.

[0088] En determinadas modalidades, el comprimido es un comprimido recubierto. En

determinadas modalidades, el recubrimiento es un recubrimiento en película. En determinadas modalidades, el agente de recubrimiento es Opadry II. En determinadas modalidades, el agente de recubrimiento comprende alcohol polivinílico.

5.Métodos de preparación

5 [0089] Se puede usar cualquier método convencional para obtener un comprimido, por ejemplo, se pueden usar los métodos descritos en las farmacopeas, tales como la Farmacopea de los Estados Unidos y la Farmacopea europea.

[0090] En determinadas modalidades, el método para elaborar un comprimido comprende las etapas de mezclar, compactar con rodillo, mezcla final, compresión y recubrimiento. En determinadas modalidades, el método proporcionado en la presente es para elaborar un comprimido recubierto de 25-300 mg de concentración del Compuesto 1. En determinadas modalidades, el método que se proporciona en la presente es para la elaboración de un comprimido recubierto de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg de concentración del Compuesto 1.

15 [0091] En determinadas modalidades, el método que se proporciona en la presente es para la elaboración de un comprimido recubierto de 25-300 mg de concentración de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En determinadas modalidades, el método que se proporciona en la presente es para elaborar un comprimido recubierto de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150mg o 200 mg de concentración de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[0092] En una modalidad, el método para elaborar un comprimido comprende la mezcla del Compuesto 1 con un excipiente intragranular y un excipiente extragranular y la compresión con una herramienta de compresión.

25 [0093] En determinadas modalidades, el método para elaborar un comprimido comprende una de las siguientes etapas: 1) mezcla, 2) lubricación, 3) granulación en seco, 4) molienda, 5) mezcla final, 6) compresión y 7) película de recubrimiento.

[0094] En una modalidad, la etapa de premezcla comprende la mezcla del Compuesto 1 con componentes intragranulares, inclusive un diluyente, un aglutinante, un potenciador de solubilidad, un desintegrante y un deslizante para obtener una premezcla.

[0095] En una modalidad, la premezcla se mezcla con un lubricante para obtener una premezcla lubricada.

[0096] En una modalidad, la premezcla lubricada se granula en seco para obtener gránulos compactos, que se muelen.

5 [0097] En una modalidad, los gránulos molidos se mezclan con excipientes extragranulares, inclusive un diluyente, un desintegrante, un deslizante, seguido de un lubricante para obtener una mezcla final. La mezcla final se moldea entonces por compresión para obtener un comprimido. En determinada modalidad, el comprimido se encuentra recubierto con un agente de recubrimiento.

10 [0098] Los ejemplos de equipo usado en los procesos para la elaboración de un comprimido que se proporcionan en la presente incluyen compactadores por rodillos, tales como Gerteis Minipactor®; mezcladoras, tales como PK Blender Drive, O'Hara Drive; rodillos lisos; balanzas de mesa/piso; prensas de comprimidos, tales como la prensa de comprimidos de una sola capa Piccola; herramientas tales como herramientas de acero de cromio elevado M340, redondas de 0,25", con UltraCoat de nitruro de cromio, redondas de 0,25" (Natoli), estándares, herramientas redondas lisas, 6 mm (EC), herramientas recubiertas con nitruro de cromio-IBED, redondas de 0,25" (Beamalloy); calibradores; aparatos de desintegración; friabilómetros y durómetros.

15 [0099] Se puede usar cualquier condición de elaboración de comprimidos adecuada para el modelado de comprimidos. En determinadas modalidades, la fuerza de elaboración de comprimido se usa de modo que los comprimidos no se vean dañados durante el proceso de fabricación. La fuerza de elaboración de comprimidos puede ser, por ejemplo, de alrededor de 1 kN a alrededor de 40 kN en una modalidad, de alrededor de 3 kN a alrededor de 35 kN en otra modalidad, y de alrededor de 5 kN a alrededor de 32 kN en aún otra modalidad. En una modalidad, la fuerza del rodillo en la etapa de granulado en seco es de alrededor de 2 a 6 kN/cm. En una modalidad, la fuerza del rodillo en la etapa de granulado en seco es de alrededor de 3 kN/cm, 3,5 kN/cm o 5,2 kN/cm. En una modalidad, la fuerza de compresión en la etapa de fuerza de compresión es de alrededor de 9-10 kN, 10-11 kN, 10-12 kN, 12-13 kN, 12-18 kN, 14-18 kN, 15-18 kN o 18-25 kN.

30 19 kN.

[00100] Se puede usar cualquier dureza de comprimido adecuada para el modelado de comprimidos. La dureza del comprimido puede ser, por ejemplo, de alrededor de 4 kp (kilolibra) a alrededor de 35 kp, o alrededor de 4 kp a alrededor de 32 kp. En una modalidad, la dureza de comprimido para un comprimido de 25 mg es de alrededor de 4 kp a alrededor de 10 kp. En una modalidad, la dureza de comprimido para un comprimido de 150 mg es de alrededor de 12 kp a alrededor de 20 kp.

[00101] Se puede usar cualquier espesor de comprimido adecuado para el modelado de comprimidos. El espesor de comprimido puede ser, por ejemplo, de alrededor de 1,5 mm a alrededor de 7 mm. En una modalidad, el espesor de comprimido para un comprimido de 25 mg es de alrededor de 2 mm a alrededor de 4 mm. En una modalidad, el espesor de comprimido para un comprimido de 150 mg es de alrededor de 4 mm a alrededor de 6 mm.

[00102] En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente reducen o eliminan los problemas de pegado y/o formación de película de punzones durante la formación del comprimido. La Figura 7 ilustra la pérdida de residuos del comprimido luego de 5 a 10 minutos de la fabricación del comprimido debido al pegado y la formación de película de punzones en los métodos conocidos en la técnica. La Figura 8 ilustra la pérdida de corona en los comprimidos redondos preparados mediante métodos conocidos en la técnica. La Figura 9 ilustra la pérdida de corona en los comprimidos ovalados preparados mediante los métodos conocidos en la técnica.

[00103] En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente reducen o eliminan la pérdida de material de la superficie del comprimido debido al pegado y/o formación de película de punzones durante la formación de comprimidos que comprenden el Compuesto 1.

[00104] Cuando el comprimido se encuentra recubierto, se pueden usar métodos convencionales para recubrir el comprimido. Los ejemplos de métodos de recubrimiento incluyen recubrimiento en bombo y recubrimiento por inmersión. Los agentes de recubrimiento se pueden agregar adecuadamente solos o combinados de a dos o más en cantidades adecuadas. El nivel de recubrimiento no se encuentra limitado, siempre que se

pueda formar una película en el comprimido. El nivel de recubrimiento es, por ejemplo, de 1 % en peso a 5 % en peso del peso del comprimido. El comprimido recubierto puede secarse luego del recubrimiento y se puede usar cualquier método de secado farmacéuticamente aceptable. Se puede usar cualquier agente de recubrimiento farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de agentes de recubrimiento incluyen los nombres de productos: Opadry y Opadry II.

[00105] Los comprimidos que se proporcionan en la presente exhiben una rápida dispersión y disolución. En una modalidad, en los comprimidos que se proporcionan en la presente, más del 75 % del Compuesto 1 se disuelve dentro de 15-60 minutos. En una modalidad, en los comprimidos que se proporcionan en la presente, más del 80 % del Compuesto 1 se disuelve dentro de 15-60 minutos. En una modalidad, en los comprimidos que se proporcionan en la presente, más de 85 % del Compuesto 1 se disuelve dentro de 15-60 minutos. En una modalidad, en los comprimidos que se proporcionan en la presente, más del 90 % del Compuesto 1 se disuelve dentro de 15-60 minutos. En una modalidad, en los comprimidos que se proporcionan en la presente, más del 95 % del Compuesto 1 se disuelve dentro de 15-60 minutos. En determinadas modalidades, la velocidad de disolución luego de 15 minutos desde el comienzo de la prueba de disolución es de 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más o 90 % o más. En determinadas modalidades, la velocidad de disolución luego de 30 minutos desde el comienzo de la prueba de disolución es de 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más o 90 % o más. En determinadas modalidades, la velocidad de disolución luego de 45 minutos desde el comienzo de la prueba de disolución es de 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más o 90 % o más. En determinadas modalidades, la velocidad de disolución luego de 60 minutos desde el comienzo de la prueba de disolución es de 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más o 90 % o más.

[00106] El comprimido que se proporciona en la presente tiene una buena estabilidad durante su almacenamiento. En una modalidad, la disolución del comprimido no se reduce durante hasta 1-4 semanas en estudios de estabilidad acelerados. En determinadas modalidades, los estudios de estabilidad acelerados abarcan el almacenamiento a temperaturas de 40-75°C a una humedad relativa de 75 %. En una modalidad, la

disolución del comprimido no se reduce durante hasta al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses o al menos 12 meses, en un envase convencional.

[00107] En una modalidad, la composición para comprimidos que se proporciona en la presente comprende 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol amorfo y/o metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el contenido amorfo en la composición del comprimido al momento de la elaboración del comprimido es de $\leq 10\%$.

[00108] En una modalidad, las formulaciones para comprimidos que se proporcionan en la presente muestran un aumento de nulo a menor en el contenido amorfo (2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol amorfo y metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol amorfo) tras su almacenamiento.

6. Formulaciones ilustrativas de comprimidos

[00109] Los ejemplos de comprimidos que se proporcionan en la presente que tienen la estabilidad deseada durante su almacenamiento incluyen un comprimido que comprende de alrededor de 20-30 % del Compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden de alrededor de 30-45 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de hidroxipropilcelulosa, alrededor de 6 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 1 % de laurilsulfato de sodio, alrededor de 1 % de succinato de acetato de hipromelosa, alrededor de 1,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden alrededor de 5-50 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio, todo según el peso total del comprimido. En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el Compuesto 1 es una

Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[00110] Los ejemplos de los comprimidos que se proporcionan en la presente que tienen la estabilidad deseada durante el almacenamiento incluyen un comprimido que comprende de alrededor de 20-30 % del Compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden alrededor de 30-45 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de hidroxipropilcelulosa, alrededor de 6 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 1 % de laurilsulfato de sodio, alrededor de 1 % de succinato de acetato de hipromelosa, alrededor de 1,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden alrededor de 9-25 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio, todo según el peso total del comprimido. En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el Compuesto 1 es una Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[00111] En una modalidad, el comprimido comprende el Compuesto 1 en una cantidad de alrededor de 20 % a alrededor de 30 %, un excipiente intragranular que se selecciona de alrededor de 34,5 %, 44,5 % y a alrededor de 39,5 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de hidroxipropilcelulosa y un 6 %, glicolato de almidón de sodio y un excipiente extragranular que se selecciona de alrededor de 20 % de celulosa microcristalina y alrededor de 2 % de glicolato de almidón de sodio en peso según el peso total del comprimido. En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el Compuesto 1 es una Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[00112] En una modalidad, el comprimido comprende alrededor de 30 % del Compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden alrededor de 45 % de celulosa

microcristalina, alrededor de 2 % de hidroxipropilcelulosa, alrededor de 6 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 1 % de laurilsulfato de sodio, alrededor de 1 % succinato de acetato de hipromelosa, alrededor de 1,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden alrededor de 9,5 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio. En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el Compuesto 1 es una Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[00113] En una modalidad, el comprimido comprende alrededor de 30 % del Compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden alrededor de 34,50 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de hidroxipropilcelulosa, alrededor de 6 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 1 % de laurilsulfato de sodio, alrededor de 1 % de succinato de acetato de hipromelosa, alrededor de 1,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden alrededor de 20 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio. En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el Compuesto 1 es una Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[00114] En una modalidad, el comprimido comprende alrededor de 20 % del Compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden alrededor de 44,50 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de hidroxipropilcelulosa, alrededor de 6 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 1 % de laurilsulfato de sodio, alrededor de 1 % de succinato de acetato de hipromelosa, alrededor de 1,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que

comprenden alrededor de 20 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio. En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el Compuesto 1 es una Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[00115] En una modalidad, el comprimido comprende alrededor de 25 % del Compuesto 1; excipientes intragranulares que comprenden alrededor de 39,50 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de hidroxipropilcelulosa, alrededor de 6 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 1 % de laurilsulfato de sodio, alrededor de 1 % de succinato de acetato de hipromelosa, alrededor de 1,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio; y excipientes extragranulares que comprenden alrededor de 20 % de celulosa microcristalina, alrededor de 2 % de glicolato de almidón de sodio, alrededor de 0,5 % de dióxido de silicio coloidal y alrededor de 0,75 % de estearato de magnesio. En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el Compuesto 1 es una Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

[00116] En determinadas modalidades, los comprimidos que se proporcionan en la presente comprenden el Compuesto 1, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, succinato de acetato de hipromelosa, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, laurilsulfato de sodio, glicolato de almidón de sodio, talco y dióxido de titanio. En una modalidad, el Compuesto 1 es metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol. En una modalidad, el Compuesto 1 es una Forma polimorfa 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

7.Métodos de uso

[00117] Las formulaciones para comprimidos que se proporcionan en la presente son útiles para el tratamiento de un cáncer que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o neoplasia mieloproliferativa (MPN), reducir la gravedad de la enfermedad/trastorno (es decir, un cáncer que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o neoplasia mieloproliferativa (MPN), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

[00118] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección, que comprende la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1, en donde la enfermedad es un cáncer que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) o linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T)), reducir la gravedad de la enfermedad/trastorno (es decir, un cáncer que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) o linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

[00119] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de AML que se selecciona de AML diagnosticado recientemente, AML sin tratamiento previo, AML que surja de síndrome mielodisplásico (MDS), AML que surja de trastorno hematológico precursor (AHD, por sus siglas en inglés) y AML que surja luego de la exposición a una lesión genotóxica. En determinadas modalidades, la lesión genotóxica

resulta de la radiación y/o quimioterapia. En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de AML que surja luego de la exposición a una lesión genotóxica producto de la radiación y/o quimioterapia), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

5 [00120] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de AML diagnosticado recientemente, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

10 [00121] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de AML sin tratamiento previo, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

[00122] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de AML que surja del síndrome mielodisplásico (MDS), caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

15 [00123] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de AML que surja de trastorno hematológico precursor (AHD), caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

[00124] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de AML que surja luego de la exposición a una lesión genotóxica, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2.

20 [00125] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de neoplasia mieloproliferativa (MPN).

25 [00126] En un aspecto de la presente modalidad, IDH2 mutante tiene una mutación R140X. En otro aspecto de la presente modalidad, la mutación R140X es una mutación R140Q. En otro aspecto de la presente modalidad, la mutación R140X es una mutación R140W. En otro aspecto de la presente modalidad, la mutación R140X es una mutación R140L. En otro aspecto de la presente modalidad, IDH2 mutante tiene una mutación R172X. En otro aspecto de la presente modalidad, la mutación R172X es una mutación R172K. En otro aspecto de la presente modalidad, la mutación R172X es una mutación R172G. Se puede analizar un cáncer que se selecciona de leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) o

30

linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) mediante la secuenciación de muestras celulares para determinar la presencia y la naturaleza específica (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente) de una mutación en el aminoácido 140 y/o 172 de IDH2.

[00127] Sin limitarse a la teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH2 en donde la mutación IDH2 produce una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NADPH de α -ketoglutarato respecto a *R*(-)-2-hidroxiglutarato, y en particular las mutaciones R140Q y/o R172K de IDH2, caracteriza un subconjunto de todos los tipos de cánceres descritos en la presente, sin importar su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. Por tanto, los métodos de un aspecto son útiles para el tratamiento de un cáncer hematológico que se selecciona de leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) o linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o un tumor sólido que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma) y linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), que se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 que imparte tal actividad y en particular una mutación de IDH2 R140Q y/o R172K.

[00128] En una modalidad, la eficacia del tratamiento se controla mediante la medición de los niveles de 2HG en el sujeto. Normalmente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado se indica por el uso del Compuesto 1 para tratar el cáncer que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) y linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T). Una vez que se establecen los niveles elevados, el nivel de 2HG se determina durante el transcurso y/o luego de terminar el tratamiento para establecer la eficacia. En determinadas modalidades, el nivel de 2HG se determina únicamente durante el transcurso y/o luego de terminado el tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el transcurso del tratamiento y luego del tratamiento indica la eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no son elevados durante el transcurso o luego del tratamiento también indica eficacia. Normalmente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras

determinaciones conocidas de la eficacia del tratamiento contra el cáncer, tal como la reducción en la cantidad y el tamaño de los tumores y/u otras lesiones asociadas con el cáncer, mejoras en la salud general del sujeto y alteraciones en otros biomarcadores que se asocian con la eficacia del tratamiento contra el cáncer.

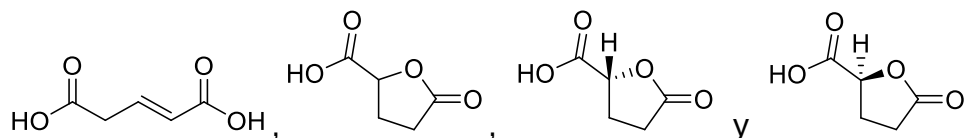
5 [00129] 2HG se puede detectar en una muestra mediante los métodos de la publicación PCT n.º WO 2013/102431 y la publicación estadounidense n.º. US 2013/0190287 que se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia o mediante métodos análogos.

[00130] En una modalidad 2HG se evalúa directamente.

10 [00131] En otra modalidad, se evalúa un derivado de 2HG que se forma en el proceso para llevar a cabo el método analítico. A modo de ejemplo, tal derivado puede ser un derivado formado en un análisis MS. Los derivados pueden incluir aductores de sales, *por ejemplo*, un aductor de Na, una variante de hidratación o una variante de hidratación que también sea un aductor de sal, *por ejemplo*, un aductor de Na, *por ejemplo*, tal como se forma en el análisis MS.

15 [00132] En otra modalidad, se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o incrementan, o reducen, producto de la presencia de 2HG, tal como glutarato o glutamato que se correlacionarán con 2HG, *por ejemplo*, R-2HG.

20 [00133] Los derivados ilustrativos de 2HG incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos que se proporcionan a continuación o un aductor de sal de estos:



25 [00134] En una modalidad, el cáncer que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (*por ejemplo*, glioma), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) y linfoma (*por ejemplo*, linfoma de linfocitos T) es un tumor en donde al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 % de las células tumorales porta una mutación IDH2 y en particular una mutación de IDH2 R140Q, R140W o R140L y/o R172K o R172G, al momento del diagnóstico o tratamiento.

- [00135] En una modalidad, el cáncer a tratar es AML. En algunas modalidades, la AML es recidivante y/o refractaria primaria. En algunas modalidades, la AML es recidivante y/o refractaria. En otras modalidades, la AML no tuvo tratamiento previo. En una modalidad, la AML es AML de diagnóstico reciente.
- 5 [00136] En otra modalidad, el cáncer que se va a tratar es MDS con anemia refractaria con exceso de células blásticas (subtipo RAEB-1 o RAEB-2). En otras modalidades, la MDS no se trató anteriormente. En una modalidad, la MDS es MDS diagnosticada recientemente.
- 10 [00137] En otra modalidad, el cáncer que se va a tratar es CMML recidivante y/o refractario primario.
- [00138] En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente son para el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación FLT3 y/o una mutación NRAS. Los métodos ilustrativos se describen en US
- 15 2017/0157132 y la solicitud estadounidense n.º 15/368,405, cuya descripción en cada caso se incorpora a la presente en su totalidad mediante referencia.
- [00139] En una modalidad, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente son para el tratamiento de una neoplasia maligne hematológica, caracterizada por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación de FLT3. En
- 20 una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica avanzada. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es AML. En algunas modalidades, la AML es recidivante y/o refractaria.
- [00140] En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica mediante la administración de una composición para comprimidos que comprende la Composición 1 combinada con una cantidad
- 25 terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que se dirigen a una vía de FLT3, en donde la neoplasia maligna hematológica se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un mutante FLT3, por ejemplo, FLT3-ITD o FLT3-KDM. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica avanzada. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es AML. En algunas
- 30

modalidades, la AML es recidivante y/o refractaria.

[00141] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos B), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación FLT3, que comprende la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica avanzada. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es AML. En algunas modalidades, la AML es recidivante y/o refractaria.

[00142] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mieloide, mieloma múltiple, linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos B), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un FLT3 mutante, por ejemplo FLT3-ITD, que comprende la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que se dirigen a una vía de FLT3. Los inhibidores de FLT3 ilustrativos se describen en otros sectores de la presente. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica avanzada. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es AML. En algunas modalidades, la AML es recidivante y/o refractaria.

[00143] En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de tumores sólidos mediante la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1, en donde el tumor sólido se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación de FLT3. En una modalidad, el tumor sólido es un tumor sólido avanzado. En algunas modalidades, la AML es recidivante

y/o refractaria.

[00144] En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de tumores sólidos mediante la administración a un sujeto de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 combinado con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que se dirigen a una vía de FLT3, en donde el tumor sólido se caracteriza por la presencia de un IDH2 mutante y un FLT3 mutante, por ejemplo FLT3-ITD. En una modalidad, el tumor sólido es un tumor sólido avanzado.

[00145] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), o para el tratamiento de linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación de FLT3, que comprende la administración a un sujeto de una composición para comprimidos que se proporciona en la presente.

[00146] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), o el tratamiento de linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un FLT3 mutante, en un sujeto, que comprende la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 combinado con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que se dirigen a una vía de FLT3. Los inhibidores de FLT3 ilustrativos se describen en otros sectores de la presente.

[00147] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica mediante la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1, en donde la neoplasia maligna hematológica se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación NRAS. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica avanzada.

[00148] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento

de una neoplasia maligna hematológica mediante la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 combinado con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que se dirigen a la vía de RAS, en donde la neoplasia maligna hematológica se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un NRAS mutante. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica avanzada.

[00149] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mielóide, mieloma múltiple, linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos B), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación NRAS, que comprende la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica avanzada.

[00150] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, tales como leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), sarcoma mielóide, mieloma múltiple, linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos B), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL) o neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un NRAS mutante que comprende la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que se dirigen a las vías de NRAS. En una modalidad, se administra una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 al sujeto junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de MEK cinasa. Los inhibidores ilustrativos de MEK cinasa se describen en otras secciones de la presente. En una modalidad, la neoplasia maligna hematológica es una neoplasia maligna hematológica avanzada.

[00151] En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento

de tumores sólidos mediante la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1, en donde el tumor sólido se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación de NRAS. En una modalidad, el tumor sólido es un tumor sólido avanzado.

5 [00152] En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de tumores sólidos mediante la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que se dirigen a las vías de RAS, en donde el tumor sólido se caracteriza por la presencia de un IDH2 mutante y un NRAS mutante. En una modalidad, el tumor sólido es un tumor sólido avanzado.

10 [00153] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), o para el tratamiento de linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y la ausencia de una mutación NRAS, que comprende la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1.

15 [00154] En una modalidad, se proporciona en la presente un método para el tratamiento de tumores sólidos, tales como glioma, melanoma, condrosarcoma o colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), o el tratamiento de linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), cada uno caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH2 y un NRAS mutante, que comprende la administración de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos que se dirigen a las vías de RAS.

20 [00155] En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de MPN en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de JAK2, en donde el sujeto posee un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2. Los inhibidores ilustrativos de JAK2 se describen en otras secciones de la presente.

25 [00156] En determinadas modalidades, se proporciona en la presente un método para el

tratamiento de MPN de alto riesgo en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de JAK2, en donde el sujeto posee un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2.

- 5 [00157] En una modalidad, se proporcionan en la presente métodos para el tratamiento de AML en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de JAK2, en donde el sujeto posee un alelo mutante de IDH2 y un alelo mutante de JAK2. En algunas modalidades, la AML es recidivante y/o refractaria.
- 10 [00158] En determinadas modalidades, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140 o mIDH2-R172.
- [00159] En determinadas modalidades, el alelo mutante de IDH2 es mIDH2-R140Q, mIDH2-R140W, mIDH2-R140L, mIDH2-R172K o mIDH2-R172G.
- [00160] En determinadas modalidades, el alelo mutante de JAK2 es mJAK2-V617F.
- 15 [00161] En una modalidad, antes y/o después del tratamiento con una composición que se proporciona en la presente, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, tamaño, peso, capacidad de invasión, etapa y/u otro fenotipo del cáncer que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML),
- 20 linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o MPN.
- [00162] En una modalidad, antes y/o después del tratamiento con una composición que se proporciona en la presente, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo de IDH2 del cáncer que se selecciona de glioma, melanoma, condrosarcoma, colangiocarcinoma (por ejemplo, glioma), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (AITL), leucemia mielógena aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielomonocítica crónica (CMML), linfoma (por ejemplo, linfoma de linfocitos T) o MPN.
- 25 Esto puede lograrse mediante métodos ordinarios en la técnica, tales como secuenciación de ADN, inmunoanálisis y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.
- 30 [00163] En una modalidad, antes y/o después del tratamiento con una composición que

se proporciona en la presente, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto puede lograrse mediante análisis espectroscópico, *por ejemplo*, análisis por resonancia magnética, *por ejemplo*, medición por IRM y/o ERM, análisis de muestras de fluidos corporales, tales como análisis de sangre, plasma, orina o líquido cefalorraquídeo, o mediante análisis de material quirúrgico, *por ejemplo*, mediante espectrometría de masas (por ejemplo, LC-MS, GC-MS).

[00164] En una modalidad, el Compuesto 1 o la composición para comprimidos que comprende el Compuesto 1 es para su uso en cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

8.Terapia combinada

[00165] En determinadas modalidades, las composiciones para comprimidos que se proporcionan en la presente se usan con un agente terapéutico contra el cáncer adicional o un tratamiento contra el cáncer adicional. Los agentes terapéuticos ilustrativos contra el cáncer adicionales y los tratamientos contra el cáncer adicionales se describen en US 2013/0190287, US 2017/0157132, WO 2017/066611, WO 2017/066599 y la solicitud estadounidense n.º 15/368,405, cuya descripción en cada caso se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

[00166] En determinadas modalidades, los agentes terapéuticos adicionales contra el cáncer incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. En determinadas modalidades, los tratamientos adicionales contra el cáncer incluyen, por ejemplo, cirugía y terapia por radiación. Los ejemplos de cada uno de estos tratamientos se proporcionan más adelante.

[00167] En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos usados en la terapia contra el cáncer incluye, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina), agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, alquilsulfonatos, hidrazinas, triazenos, aziridinas, antimitóticos, agentes citotóxicos, inhibidores de la topoisomerasa y otros) y agentes hipometilantes (por ejemplo, decitabina (5-aza-desoxicitidina), zebularina, isotiocianatos,

azacitidina (5-azacitidina), 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Los agentes ilustrativos incluyen Aclarrubicina, Actinomicina, Alitretinoína, Altretamina, Aminopterina, ácido aminolevulínico, Amrubicina, Amsacrina, Anagrelida, trióxido de arsénico, Asparaginasa, Atrasentán, Belotecán, Bexaroteno, bendamustina, Bleomicina, Bortezomib, Busulfán, Camptotecina, Capecitabina, Carboplatino, Carboquona, Carmofur, Carmustina, Celecoxib, Clorambucilo, Clometina, Cisplatino, Cladribina, Clofarabina, Crisantaspasa, Ciclofosfamida, Citarabina, Dacarbazina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Decitabina, Demecolcina, Docetaxel, Doxorrubicina, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucina, Enocitabina, Epirubicina, Estramustina, Etoglucid, Etopósido, Floxuridina, Fludarabina, Fluorouracilo (5FU), Fotemustina, Gemcitabina, implantes de Gliadel, Hidroxicarbamida, Hidroxiurea, Idarrubicina, Ifosfamida, Irinotecán, Irofulveno, Ixabepilona, Larotaxel, Leucovorina, doxorrubicina liposomal, daunorrubicina liposomal, Lonidamina, Lomustina, Lucantona, Manosulfán, Masoprocol, Melfalán, Mercaptopurina, Mesna, Metotrexato, aminolevulinato de metilo, Mitobronitol, Mitoguazona, Mitotano, Mitomicina, Mitoxantrona, Nedaplatino, Nimustina, Oblimersen, Omacetaxina, Ortataxel, Oxaliplatino, Paclitaxel, Pegaspargasa, Pemetrexed, Pentostatina, Pirarrubicina, Pixantrona, Plicamicina, Porfimer sódico, Prednimustina, Procarbazina, Raltitrexed, Ranimustina, Rubitecán, Sapacitabina, Semustina, Sitimageno ceradenovec, Estrataplato, Estreptozocina, Talaporfina, Tegafur uracilo, Temoporfina, Temozolomida, Tenipósido, Tesetaxel, Testolactona, Tetranitrato, Tiotepa, Tiazofurina, Tioguanina, Tipifarnib, Topotecán, Trabectedina, Triaziquona, Trietilenmelamina, Triplatino, Tretinoína, Treosulfán, Trofosfamida, Uramustina, Valrrubicina, Verteporfina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinflunina, Vinorelbina, Vorinostat, Zorrubicina, y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en la presente.

[00168] Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que separados, frecuentemente se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, se usan dos o más agentes quimioterapéuticos como quimioterapia combinada.

[00169] En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de diferenciación. Tal agente de diferenciación incluye retinoides (tales como ácido transretinoico total (ATRA, por sus siglas en inglés), ácido 9-cis retinoico, ácido 13-cis-

retinoico (13-cRA) y 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR)); trióxido de arsénico; inhibidores de desacetilasa de histona HDAC (tales como azacitidina (Vidaza) y butiratos (por ejemplo, fenilbutirato de sodio)); compuestos polares híbridos (tales como bisacetamida de hexametileno ((HMBA)); vitamina D; y citocinas (tales como factores de estimulación de colonias que incluyen G-CSF y GM-CSF, e interferones).

[00170] En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia dirigida. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son en general inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o fundamentales de otro modo dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos prominentes son los inhibidores de tirosina cinasa tales como Axitinib, Bosutinib, Cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib y Vandetanib, y también inhibidores de cinasa dependientes de la ciclina tales como Alvocidib y Seliciclib. La terapia de anticuerpos monoclonales es otra estrategia en la cual el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®), que se usa normalmente en el cáncer de mama, y el anticuerpo anti CD20 rituximab y Tositumomab, que se usan normalmente en una diversidad de neoplasias malignas de linfocitos B. Otros anticuerpos ilustrativos incluyen Cetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab y Gemtuzumab. Las proteínas de fusión ilustrativas incluyen Aflibercept y Denileucina diftitox. En algunas modalidades, la terapia dirigida se puede usar combinada con un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, una biguanida tal como metformina o fenformina, preferentemente fenformina.

[00171] La terapia dirigida también puede implicar pequeños péptidos tales como “dispositivos de localización” que pueden unirse a receptores en la superficie celular o la matriz extracelular afectada que rodea al tumor. Los radionúclidos que se unen a estos péptidos (por ejemplo, RGD) finalmente eliminan la célula cancerosa si el núclido se deteriora cerca de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.

[00172] En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un

agente de inmunoterapia. La inmunoterapia contra el cáncer hace referencia a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir que el propio sistema inmunitario del sujeto pelee contra el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmunitaria contra tumores incluyen inmunoterapia intravesicular BCG para
5 cáncer de vejiga superficial y el uso de interferones y otras citocinas para inducir una respuesta inmunitaria en sujetos con carcinoma de células renales y melanoma.

[00173] El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas se puede considerar una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias de donante atacarán con frecuencia el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas modalidades, los
10 agentes de inmunoterapia se pueden usar combinados con un compuesto o una composición que se describe en la presente.

[00174] En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres se puede inhibir al proporcionar o bloquear determinadas hormonas. Los ejemplos comunes de tumores
15 sensibles a hormonas incluyen determinados tipos de cánceres de mama y próstata. La eliminación o bloqueo de estrógenos o testosterona es frecuentemente un tratamiento adicional importante. En determinados cánceres, la administración de agonistas de hormonas, tales como progestógenos, puede constituir un beneficio terapéutico. En algunas modalidades, los agentes de terapia hormonal se pueden usar combinados con
20 un compuesto o una composición que se describe en la presente.

[00175] Otras modalidades terapéuticas adicionales posibles incluyen imatinib, terapia génica, vacunas de células dendríticas y péptidos, clorotoxinas sintéticas y fármacos radiomarcados, y anticuerpos.

[00176] En una modalidad, las composiciones que se proporcionan en la presente se usan para el tratamiento de AML junto con una terapia de inducción y consolidación de
25 AML. En una modalidad, la terapia de inducción de AML es una combinación de citarabina y daunorrubicina. En una modalidad, la terapia de inducción de AML es una combinación de citarabina e idarrubicina.

[00177] En una modalidad, la terapia de consolidación de AML es citarabina. En una
30 modalidad, la terapia de consolidación de AML es una combinación de mitoxantrona y

etopósido.

[00178] En una modalidad, las composiciones que se proporcionan en la presente se usan junto con uno o más agentes de desmetilación de ADN. En una modalidad, el agente de desmetilación de ADN es un análogo de citidina. En determinadas modalidades, el análogo de citidina es azacitidina o 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina). En determinadas modalidades, el análogo de citidina es azacitidina. En determinadas modalidades, el análogo de citidina es 5-aza-2'-desoxicitidina (decitabina). En determinadas modalidades, el análogo de citidina es, por ejemplo: 1-β-D-arabinofuranosilcitosina (citarabina o ara-C); pseudoiso-citidina (psi ICR); 5-fluoro-2'-desoxicitidina (FCdR); 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (gemcitabina); 5-aza-2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina; 5-aza-2'-desoxi-2'-fluorocitidina; 1-β-D-ribofuranosil-2(1H)-pirimidinona (zebularina); 2',3'-didesoxi-5-fluoro-3'-tiacitidina (emtriva); 2'-ciclocitidina (ancitabina); 1-β-D-arabinofuranosil-5-azacitosina (fazarabina o ara-AC); 6-azacitidina (6-aza-CR); 5,6-dihidro-5-azacitidina (dH-aza-CR); N⁴ pentiloxi-carbonil-5'-desoxi-5-fluorocitidina (capecitabina); N⁴ octadecil-citarabina; o citarabina de ácido elaidico. En determinadas modalidades, los análogos de citidina incluyen cualquier compuesto que se relaciona estructuralmente a la citidina o desoxicitidina y que imite en función y/o antagonice la acción de la citidina o desoxicitidina.

[00179] En una modalidad, las composiciones que se proporcionan en la presente se usan junto con azacitidina.

[00180] En una modalidad, las composiciones que se proporcionan en la presente se usan junto con un inhibidor de FLT3. En una modalidad, el inhibidor FLT3 se selecciona de quizartinib (AC220), sunitinib (SU11248), sorafenib (BAY 43-9006), midostaurin (PKC412), crenolanib (CP-868596), PLX3397, E6201, AKN-028, ponatinib (AP24534), ASP2215, KW-2449, famitinib y DCC-2036.

[00181] En una modalidad, las composiciones que se proporcionan en la presente se usan junto con un inhibidor de MEK cinasa. En una modalidad, la MEK cinasa se selecciona de trametinib, selumetinib, binimetinib, PD-325901, cobimetinib, CI-1040 y PD035901.

[00182] En una modalidad, las composiciones que se proporcionan en la presente se usan junto con un inhibidor de JAK. En una modalidad, las composiciones que se

proporcionan en la presente se usan junto con un inhibidor de JAK2. En una modalidad, el inhibidor de JAK2 se selecciona de INCB018424 (ruxolitinib), TG101348, CYT387, AZD1480, SB1518 (pacritinib), XL019, NCB0-16562, NVP-BSK805, R723, hidroxycarbamida, SAR302503, CP-690,550 (tasocitinib) y INCB16562. En una modalidad, las composiciones que se proporcionan en la presente se usan junto con ruxolitinib.

EJEMPLOS

[00183] Se pretende que las modalidades descritas a continuación sean meramente ilustrativas, y los expertos en la técnica reconocerán, o podrán comprender con el uso de no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos dichos equivalentes se consideran dentro del alcance de la materia reivindicada y se abarcan en las reivindicaciones adjuntas.

[00184] Se preparó metanosulfonato de 2-Metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, la publicación estadounidense n.º US-2013/0190287, la solicitud provisional estadounidense n.º 62/201,546, las publicaciones internacionales n.º WO 2015/018060 y WO 2015/017821 y la solicitud internacional n.º PCT/US2016/016335.

Ejemplo 1: Síntesis de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol

[00185] **Ejemplo 1, Etapa 1: Preparación de ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico** Se agregaron Dietil éter (4,32 L) y hexanos (5,40 L) al recipiente de reacción en atmósfera de N₂ y se enfrió a -75 °C a -65 °C. A la adición por goteo de litio de n-Butilo (3,78 L en 1,6 M hexano) en atmósfera de N₂ por debajo de -65 °C siguió la adición por goteo de dimetilaminoetanol (327,45 g, 3,67 mol) y luego de 10 min. la adición por goteo de 2-trifluorometil piridina (360 g, 2,45 mol). La reacción se agitó en N₂ mientras se mantuvo la temperatura por debajo de -65 °C durante alrededor de 2,0-2,5 hrs. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo seco triturado en N₂, luego se llevó a una temperatura de 0 a 5 °C mientras se agitó (aprox. 1,0 a 1,5 h) seguido de la adición de agua (1,8 L). Se

agitó la mezcla de reacción durante 5-10 mins y se permitió que se calentara a 5-10 °C. Se agregó HCl 6N (900 mL) por goteo hasta que la mezcla alcanzó un pH de 1,0 a 2,0, luego se agitó la mezcla durante 10-20 min. a 5-10 °C. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo a 25-35 °C, luego se lavó con solución de salmuera. Se concentró la reacción y se enjuagó con n-heptano y luego se secó para proporcionar ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

[00186] **Ejemplo 1, Etapa 2: Preparación de éster metílico de ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.** Se agregó metanol al recipiente de reacción en atmósfera de nitrógeno. Se agregó ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (150 g, 0,785 mol) y se disolvió a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de acetilo (67,78 g, 0,863 mol) por goteo a una temperatura por debajo de 45 °C. Se mantuvo la mezcla de reacción a 65-70 °C durante alrededor de 2-2,5 h, y luego se concentró a 35-45 °C al vacío y se enfrió a 25-35 °C. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se enjuagó con solución de NaHCO₃ saturada, luego se enjuagó con solución de salmuera. Se concentró la mezcla a 35-45 °C al vacío y se enfrió a 25-35 °C, luego se enjuagó con n-heptano y se concentró a 35-45 °C al vacío, luego se desgasificó para obtener un sólido marrón, que se enjuagó con n-heptano y se agitó durante 10-15 minutos a 25-35 °C. Se enfrió la suspensión a -40 a -30 °C durante la agitación y se filtró y se secó para proporcionar el éster metílico de ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

[00187] **Ejemplo 1, Etapa 3: Preparación de 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1 H-1,3,5-triazin-2,4-diona.** Se cargó 1 L de etanol absoluto al recipiente de reacción con atmósfera de N₂ y se agregó metal de sodio (11,2 g, 0,488 mol) en partes en atmósfera de N₂ por debajo de 50 °C. Se agitó la reacción durante 5-10 minutos, luego se hizo reaccionar a 50-55 °C. Se agregó Biuret seco (12,5 g, 0,122 mol) al recipiente de reacción en atmósfera de N₂ a 50-55 °C de temperatura y se agitó durante 10-15 minutos. Mientras se mantuvo a 50-55 °C, se agregó el éster metílico de ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (50,0 g, 0,244 mol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo (75-80 °C) y se mantuvo durante 1,5-2 horas, luego se enfrió a 35-40 °C y se concentró a 45-50 °C al vacío. Se agregó agua y se concentró la mezcla al vacío, luego se enfrió a 35-40 °C, se agregó más agua y se enfrió la mezcla a 0 -5 °C. Se ajustó el pH a 7-8 mediante adición lenta de HCl 6N, un

precipitado sólido que se centrifugó y se enjuagó con agua y se volvió a centrifugar. Se secó el sólido entre blancuzco y marrón claro de 6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona al vacío durante 8 a 10 hrs a 50 °C a 60 °C con una presión de 600 mm/Hg para proporcionar 6-(6- trifluorometil-piridin-2-il)-1H-1,3,5-triazin-2,4-diona.

5 [00188] **Ejemplo 1, Etapa 4: Preparación de 2, 4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1, 3, 5-triazina.** Se cargó POCl₃ (175,0 mL) en el recipiente de reacción a 20-35 °C y se agregó 6-(6- trifluorometil-piridin-2-il)- 1H-1,3,5-triazin-2,4-diona (35,0 g, 0,1355 mol) en partes a menos de 50 °C. Se desgasificó la mezcla de reacción 5-20 minutos mediante purga con gas N₂. Se agregó el pentacloruro de fósforo (112,86 g, 0,542 mol) durante la
10 agitación a menos de 50 °C, se calentó la suspensión resultante a reflujo (105-110 °C) y se mantuvo durante 3-4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 50-55 °C, se concentró a menos de 55 °C, luego se enfrió a 20-30 °C. Se enjuagó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se agregó lentamente la capa de acetato de etilo al agua fría (temperatura ~5 °C) durante la agitación y se mantuvo la temperatura por debajo de 10
15 °C. Se agitó la mezcla 3-5 minutos a una temperatura de entre 10 y 20 °C y se recolectó la capa de acetato de etilo. Se enjuagó la mezcla de reacción con solución de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se secó el material 2-3 h al vacío a menos de 45 °C para proporcionar 2, 4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)- 1, 3, 5-triazina.

20 [00189] **Ejemplo 1, Etapa 5: Preparación de 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro- metil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina.** Se agregó una mezcla de THF (135 mL) y 2,4-dicloro-6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)- 1, 3, 5- triazina (27,0 g, 0,0915 mol) al recipiente de reacción a 20–35 °C, luego se agregaron 4-amino-2- (trifluorometil)piridina (16,31 g, 0,1006 mol) y bicarbonato de sodio (11,52 g, 0,1372 mol). Se calentó la
25 suspensión resultante a reflujo (75-80 °C) durante 20-24 h. Se enfrió la reacción a 30-40 °C y se evaporó THF a menos de 45 °C a presión reducida. Se enfrió la mezcla de reacción a 20-35 °C, se enjuagó con acetato de etilo y agua y se recolectó la capa de acetato de etilo y se enjuagó con HCl 0,5 N y solución de salmuera. Se concentró la capa orgánica al vacío por debajo de 45 °C, luego se enjuagó con diclorometano y hexanos, se
30 filtró y se lavó con hexanos y se secó durante 5-6 h a 45-50 °C al vacío para proporcionar

4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina.

[00190] **Ejemplo 1, Etapa 6: Preparación de 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol.** Se

agregaron THF (290 mL), 4-cloro-6-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(2-(trifluoro-metil)-piridin-4-il)-1,3,5-triazin-2-amina (29,0 g, 0,06893 mol), bicarbonato de sodio (8,68 g, 0,1033 mol) y 1,1-dimetilaminoetanol (7,37 g, 0,08271 mol) al recipiente de reacción a 20-35 °C. La suspensión resultante se calentó a reflujo (75-80 °C) durante 16-20 h. Se enfrió la reacción a 30-40 °C y se evaporó THF a menos de 45 °C a presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió a 20-35 °C, se enjuagó con acetato de etilo y agua y se recolectó la capa de acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica al vacío a menos de 45 °C, luego se enjuagó con diclorometano y hexanos, se filtró y se lavó con hexanos y se secó durante 8-10 h a 45-50 °C al vacío para proporcionar 2-metil-1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)-piridin-4-ilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)propan-2-ol.

Ejemplo 2: Síntesis de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol:

[00191] Se agregaron acetona (435,0 mL) y 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol (87,0 g, 0,184 mol) al recipiente de reacción a 20-35 °C. En un recipiente aparte, se agregó ácido metansulfónico durante 10 minutos en acetona fría (0-4 °C) (191,4 mL) durante la agitación para preparar una solución de ácido metansulfónico. Mientras se pasaba por un filtro en micrones, se agregó por goteo la solución de ácido metansulfónico recién preparada a la mezcla de reacción. Se filtró la suspensión resultante con un filtro nutsche y se lavó con acetona. Se secó el material filtrado durante 30-40 minutos al vacío para proporcionar metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol.

Ejemplo 3: Síntesis de la Forma 3 de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol

[00192] Se logró la cristalización en la Forma 3 mediante la siguiente formación de sales: 1) se cargó acetona (500 ml, 4,17 vol) al cristizador, luego se agitó la mezcla (550 rpm) durante 10 min., 2) se cargó 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol (120,0 g, 253,5 mmol) en el cristizador *mediante* un cargador sólido durante 45 min., 3) se enjuagó el cargador sólido con acetona (100 ml, 0,83 vol), 4) se agitó la reacción (550 rpm) y se calentó a 35 °C para obtener una solución clara (en 10 min), 5) se agregó una primera parte (2 %) de solución de MSA/acetona (0,3 mol/L, 18,1 ml, 3,8 ml/min) durante 5 min *mediante* una bomba a pistón, luego se lavó la tubería de la bomba con acetona (5 ml, 0,04 vol), 6) se añejó la mezcla a 35 °C durante 10 a 15 min, mientras se aseguró que la solución permaneciera clara, 7) se agregó una siembra de metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol (2,4 g tal como se generó en el Ejemplo 2, 2 % en peso) a la solución clara, 8) se agregó una segunda parte (49 %) de solución de MSA/acetona (0,3 mol/L, 444 ml, 3,7 ml/min) durante 2 hrs, 9) se añejó la mezcla a 35 °C durante 30 min, 10) se agregó una tercera parte (49 %) de solución de MSA/acetona (0,3 mol/L, 444 ml, 7,4 ml/min) durante 1 hr, 11) se añejó la mezcla a 35 °C durante 2 hr, 12) se enfrió la mezcla a 20 °C durante 1 hr, 13) se filtró la mezcla y se lavó la torta con acetona (240 ml dos veces), 17) y se secó al vacío a 30 °C; para proporcionar los cristales de la Forma 3.

Ejemplo 4: Preparación de comprimidos recubiertos

[00193] La Tabla 1 a continuación proporciona detalles de los excipientes usados en la elaboración de los comprimidos recubiertos. Todos los excipientes cumplen con monografías de USP/NF/Ph.Eur., a menos que se establezca o solicite otra cosa.

[00194] Tabla 1: Compuestos y excipientes usados en la elaboración viable

Excipientes	Calidad comercial
metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-	N/A

(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol	
Celulosa microcristalina PH 102	Avicel PH 102
HPC-EXF	LH-11
Succinato de acetato de hipromelosa (HPMC-AS)	AS-MF
Glicolato de almidón de sodio	Primojel
Dióxido de silicio coloidal	CAB-O-SIL
Laurilsulfato de sodio	n/a
Estearato de magnesio (no bovino)	n/a
Opadry II	Opadry

[00195] Las formulaciones para comprimidos descritas a continuación se prepararon y evaluaron para:

- evaluar y comparar los diferentes tipos de herramientas de compresión con respecto a su forma, material de construcción y superficie de recubrimiento/tratamiento;
- evaluar los parámetros del proceso durante la granulación (compactación por rodillo y molienda) y compresión;
- evaluar la composición de la formulación con respecto a las concentraciones de lubricante y deslizante usadas intragranularmente en función de extragranularmente; y
- evaluar el efecto del recubrimiento en los perfiles de disolución de comprimidos.

[00196] Las formulaciones para comprimidos se dividieron en tres grupos tal como se describe más adelante. La Figura 5 ilustra un plan de desarrollo de proceso para la viabilidad de comprimidos con una concentración de 25 mg y 150 mg en tres grupos.

Grupo 1

[00197] En el Grupo 1 (Formulaciones 0101 a 0103), se evaluaron las formulaciones

para la compresión de comprimidos de 25 mg con herramientas de diversos recubrimientos o tratamientos en una prensa para comprimidos de capa única de 10 estaciones Piccola instrumentada. Se compararon las siguientes herramientas:

- UltraCoat de nitruro de cromo de Natoli – recubierto con un proceso electrolítico;
- Recubrimiento con nitruro de cromo-IBED por Beamalloy Technologies, LLC – recubierto con un método de sedimentación mejorado por haz de iones;
- Acero M340– acero con alto contenido de cromo; y
- caras lisas, redondas de 6mm, estándares.

[00198] La prensa se encuentra equipada con 2 conjuntos de cada tipo de herramienta para un máximo de seis estaciones de compresión, según el tipo de herramienta usada. Se ejecuta con punzones estándar redondos de 6 mm (FD-304) que se configuraron únicamente con dos estaciones. Se llevó a cabo una ejecución de configuración para lograr el peso y la dureza objetivo del comprimido, luego de lo cual se continuó la ejecución con una evaluación intermitente de las superficies perforadas para cualquier tipo de formación de películas. Los parámetros del proceso evaluados fueron los siguientes:

1. Evaluación previa a la compresión: Las actividades de “configuración” de compresión inicial se llevaron a cabo con el uso de una compresión previa con las herramientas limpias. Se continuó la ejecución con evaluación intermitente de las superficies perforadas.
2. Compresión principal elevada: Se llevó a cabo la “configuración” utilizando una compresión previa (si fuese posible); sin embargo, para las primeras cinco revoluciones del conjunto de compresión, se usó la fuerza de compresión máxima próxima a la valoración de punta de fuerza máxima (NMT 10 % de la fuerza máxima especificada en los dibujos de herramientas). Se comprimieron los comprimidos intencionalmente por encima de la especificación con respecto a la dureza del comprimido para evaluar el impacto de la fuerza de compresión en la formación de la película. Luego de cinco revoluciones, se redujo la fuerza de compresión principal para lograr la dureza de comprimido objetivo. Se continuó la ejecución con evaluación intermitente de las superficies perforadas.
3. Compresión principal elevada sin compresión previa: Se repitió un experimento similar

al proceso anterior pero sin el uso de ninguna fuerza de compresión previa.

[00199] Tal como se enumera en la Tabla 2 (lote n.º 0101 de 25 mg a 0301 de 25 mg) se produjeron diferentes lotes de formulación para determinar el efecto de ajustes menores a la composición intragranular y extragranular de estearato de magnesio y/o dióxido de silicio coloidal.

Grupo 2

[00200] En el Grupo 2, se evaluaron las formulaciones 0104-0106 con las siguientes herramientas:

Herramienta lisa redonda de 6mm estándar (concentración de 25 mg);
plana con forma de cápsula de 0,624" x 0,3268" (concentración de 150 mg); y
tratada con IBED de 0,624" x 0,3268" (concentración de 150 mg).

[00201] Se aumentó la fuerza de compresión previa en la formulación 4 y la 5 hasta 75 % para determinar el efecto en la formación de película de punzones y el pegado.

[00202] En el Grupo 2, las formulaciones se compactaron con rodillo con un cambio en la composición de excipientes. En la composición extragranular, se disminuyó MCC PH102, mientras que se aumentó la cantidad de estearato de magnesio para aumentar la lubricación. También se evaluó una comparación de fuerza de compactado en la formulación 4 con dos tamaños de filtros (0,8 y 1,25 mm) para determinar el efecto en la distribución del tamaño de partícula.

Grupo 3

[00203] En el Grupo 3 (Formulaciones 0107 a 0110), se compararon las formulaciones con MCC PH102 extragranular más elevado, con una carga reducida de fármaco o MCC PH102 intragranular. Se comprimieron los comprimidos con una concentración de 150 mg con el uso de las siguientes herramientas:

punzones pulidos con forma de cápsula de 0,624" x 0,3268" de Natoli;
lisa con forma de cápsula de 0,643" x 0,337" por Elizabeth Carbide (también abreviado EC);
lisa con forma de cápsula de 0,643" x 0,337" por EC; y
punzones pulidos con forma de cápsula de 0,643" x 0,337" por EC

[00204] La formulación 0110 se procesó mediante el aumento de las fuerzas de compresión principales y se recolectaron las muestras para determinar el efecto en la disolución de comprimidos.

5 [00205] La Tabla 2 resume las composiciones para comprimidos recubiertos para las formulaciones 0101-0110 (designadas 0101-0110). La Tabla 3 proporciona un resumen de las herramientas y parámetros del proceso estudiados durante diversos ensayos y las respectivas observaciones.

Tabla 2: Composiciones para comprimidos recubiertos

n.º	Número de lote										
	Ingrediente	25 mg	25 mg	25 mg	5 mg	25 mg	25 mg	5 mg	25 mg	25 mg	25 mg
		0101	0102	0103	0104	0105	0106	0107	0108	0109	0110
		Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3			
Intragranular (% p/p)											
1	metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il]amino]propan-2-ol	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	20,0	30,0	20,0
2	Celulosa microcristalina PH 102	40,0	40,0	40,0	45,0	45,0	55,5	45,0	44,5	34,5	44,5
3	Hidroxipropilcelulosa (EXF)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
4	Glicolato de almidón de sodio	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
5	Laurilsulfato de sodio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
6	Succinato de acetato de	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

	hipromelosa (HPMC AS_MF)										
7	Dióxido de silicio coloidal	1,5	1,5	0,75	1,5	1,5	0,75	1,5	1,5	1,5	1,5
8	Estearato de magnesio	0,75	0,25	0,25	0,75	0,25	1,0	0,75	0,75	0,75	0,75
Extragranular (% p/p)											
9	Celulosa microcristalina PH 102	14,5	14,5	14,5	9,5	9,5	-	9,5	20,0	20,0	20,0
10	Glicolato de almidón de sodio	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
11	Dióxido de silicio coloidal	0,5	0,5	1,25	0,5	0,5	-	0,5	0,5	0,5	0,5
12	Estearato de magnesio	0,75	1,25	1,25	0,75	1,25	1,25	0,75	0,75	0,75	0,75

Tabla 3 Resumen de herramientas y parámetros del proceso estudiados durante los ensayos de viabilidad

Lote n.º	Herramientas de compresión	Fuerza de rodillos (kN/cm)	Filtro granulador (mm)	Fuerza de compresión previa (%)	Fuerza de compresión (kN)	Fuerza de eyección (N)	Observación (compresión)
25mg 0101	0,25" redonda (cromo elevado fd-302, Ultracoat fd-303 y recubrimiento con IBED)	5,2	0,8	0-50	10-12		Formación de película observada en la superficie perforada (IBED>Ultracoat>Cromo elevado)
25mg 0101-A	0,25" redonda (cromo elevado fd-302, Ultracoat fd-303 y recubrimiento con IBED)	5,2	0,8	0	11,4-12,4		

Lote n.º	Herramientas de compresión	Fuerza de rodillos (kN/cm)	Filtro granulador (mm)	Fuerza de compresión previa (%)	Fuerza de compresión (kN)	Fuerza de eyección (N)	Observación (compresión)
25mg 0102	0,25" redonda (cromo elevado fd-302, Ultracoat fd-303 y recubrimiento con IBED)	5,2 (0-8 min)	0,8	0-100	10,4-11,2		
25mg 0102-A	6 mm redonda FD-304 (herramientas EC)	3,0	0,8	0	10,3-11,1	75,9 – 78,2 KN	La velocidad de compresión aumentó de 15 RPM a 45 RPM a 35 min. No se observó formación de película ni recubrimiento

Lote n.º	Herramientas de compresión	Fuerza de rodillos (kN/cm)	Filtro granulador (mm)	Fuerza de compresión previa (%)	Fuerza de compresión (kN)	Fuerza de eyección (N)	Observación (compresión)
25mg 0103	0,25 mm redonda (cromo elevado fd-302, Ultracoat fd-303 y recubrimiento con IBED)	5,2	0,8	N/A	10,8-11,4		Tiempo de ejecución de 45 min a 15 rpm.

Lote n.º	Herramientas de compresión	Fuerza de rodillos (kN/cm)	Filtro granulador (mm)	Fuerza de compresión previa (%)	Fuerza de compresión (kN)	Fuerza de eyección (N)	Observación (compresión)
25mg 0104	Fd-304 EC 6mm redonda -también se evaluó isométrico y cromo elevado fd-302	3,0	0,8	N/A	10,5-16		Para las herramientas Elizabeth no hubo formación de película luego de 45 min a 50 rpm, se hallaron 3-4 comprimidos recubiertos mientras se ejecutaba a 50 rpm. Para herramientas isométricas y de cromo elevado de Natoli, se observó formación de película y recubrimiento Cromo elevado EC se ejecutó durante 44 min a 50 rpm. Ligera formación de película en los bordes de la herramienta. Los comprimidos parecieron mate.
25mg 0104A	Fd-304 EC 6mm redonda	3,0	1,0	N/A	9,5		Recubrimiento observado luego de 15 min a 50 rpm

Lote n.º	Herramientas de compresión	Fuerza de rodillos (kN/cm)	Filtro granulador (mm)	Fuerza de compresión previa (%)	Fuerza de compresión (kN)	Fuerza de eyección (N)	Observación (compresión)
25mg 0105A	6 mm redonda FD-304 (EC) 0,624 x .3268 Natoli-IBED	3,0	0,8	NA	9,1		Formación de película observada dentro de 5 min de ejecución con herramienta de Natoli-IBED. Ejecución interrumpida.
25mg 0105B	0,624 x .3268 EC 0,624 x .3268 Natoli-IBED	3,0	1,0	75	15-18,1		Se observó recubrimiento y formación de película menor con EC. Se observó importante formación de película con herramientas de Natoli.
25mg 0106	0,6240 x 0,3268 Natoli pulido	3,0	1,0				

Lote n.º	Herramientas de compresión	Fuerza de rodillos (kN/cm)	Filtro granulador (mm)	Fuerza de compresión previa (%)	Fuerza de compresión (kN)	Fuerza de eyección (N)	Observación (compresión)
25mg 0107		3,0	1,0	0-50	14-18,7		Se observó formación de película luego de 15 min. Tendencia a recubrimiento en compresión previa de 50 %.
25mg 0107B	Herramienta EC de 0,643 x .337 acabado regular 0,029" y 0,034" de concavidad	3	1,0		17-18	NA	No hubo recubrimiento a ~10-15 para ambas herramientas. Se observó una formación de película muy menor con herramienta de 0,034" de concavidad en comparación con 0,029".

Lote n.º	Herramientas de compresión	Fuerza de rodillos (kN/cm)	Filtro granulador (mm)	Fuerza de compresión previa (%)	Fuerza de compresión (kN)	Fuerza de eyección (N)	Observación (compresión)
25mg 0108	0,643 x .337 (Regular) 0,643 x .337 (acabado mate por microesferas)	3,5	1,25	25	19	NA	No se observó formación de película ni recubrimiento para ambos conjuntos de herramientas
25mg 0109	0,643 x .337 (Regular) 0,643 x .337 (acabado mate por microesferas)	3,5	1,25	N/A	18,2-19,2	182-190	Sin formación de película en acabado mate. Se observó una formación muy menor de película en el borde para el acabado regular.
25mg 0109	0,6240 x 0,3268 Natoli pulido	3,5	1,25	N/A	17-19		Se observó recubrimiento

Lote n.º	Herramientas de compresión	Fuerza de rodillos (kN/cm)	Filtro granulador (mm)	Fuerza de compresión previa (%)	Fuerza de compresión (kN)	Fuerza de eyección (N)	Observación (compresión)
25mg 0110 (205 DL)	EC – 31796- AR2:0,643 x .337 (Regular) 0,643 x .337 (acabado mate por microesferas)	3,5	1,25	30-50	18	NA	Velocidad de compresión 40 rpm, no se observó formación de película ni recubrimiento.

* DL (carga de fármaco, por sus siglas en inglés) es 30 % a menos que se especifique

La tabla 4 proporciona una comparación de los tipos de herramientas y el efecto en las superficies perforadas:

Tabla 4

	Tipo de herramientas	Formación de película	Recubrimiento	Forma de herramientas
Comprimidos 25mg	estándar, herramienta redonda y lisa de 6mm EC (n.º serie: FD-304)	++	++	Redonda
	Recubierta con nitruro de cromo-IBED por Beamalloy, redonda 0,25" (n.º serie: FD-305)	+++	+++	Redonda
	Acero de cromo elevado M340, redonda 0,25" (n.º serie: FD-302)	+	+	Redonda
	Ultracoat de nitruro de cromo de Natoli, redonda 0,25" (n.º serie: FD-303)	++	Ninguno	Redonda
Comprimidos 150mg	Recubrimiento de nitruro de cromo-IBED por Beamalloy, 0,624" x 0,3268"	+++	+++	Cápsula
	herramienta EC estándar, lisa 0,643" x 0,337" cápsula	+	Ninguno	Cápsula
	pulido por Natoli, herramienta cápsula 0,643" x 0,337"	++	++	Cápsula
	herramienta EC estándar, lisa 0,643" x 0,337" cápsula #31803	++	Ninguno	Cápsula
	Acabado mate por microesferas, herramienta 0,643" x 0,337" cápsula	Ninguno	Ninguno	Cápsula

- 5 Se proporciona un diagrama de flujo general del proceso que resume el proceso de elaboración en la Figura 6. Se proporciona un resumen de los equipos usados en el proceso en la Tabla 5.

Tabla 5: Lista de equipos

Proceso	Equipo
Compactación	Rodillo liso Gerteis Minipactor
	Molino oscilante
	Unidad mezcladora PK
	Unidad O'Hara
	8 cuartosV-Shell

	16 cuartosV-Shell
	32 cuartosV-Shell
	Rodillos lisos
	Balanzas de mesa/piso
Compresión	Prensa para comprimidos de capa única Piccola
	Acero de cromo elevado M340, redonda 0,25"
	UltraCoat nitruro de cromo, redonda 0,25" (Natoli)
	herramienta redonda y lisa, estándar, 6mm (EC)
	Herramienta recubierta con nitruro de cromo-IBED, redonda 0,25" (Beamalloy)
	Calibrador
	Balanzas de mesa/piso
	Aparatos de desintegración
	Friabilómetro
	Durómetro
Recubrimiento	O'Hara Lab coat I
	bombo de recubrimiento 12"
	Mezcladora Caframo
	Bomba peristáltica
	Termómetro infrarrojo
	Balanzas de mesa/piso

[00206] Se resume el proceso de elaboración completo a continuación.

[00207] Se mezcló en una bolsa metanosulfonato de 2-Metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol con una parte de celulosa microcristalina y se filtró a través de un filtro con una malla #20 y se transfirió a V-shell. Se filtraron manualmente otros excipientes intragranulares mediante un filtro con malla #20, excepto el estearato de magnesio que se filtró mediante un filtro de malla #30 y se transfirió al V-shell. Se mezcló esta mezcla a 25 RPM durante 12 min 30 seg. Se agregó el estearato de magnesio filtrado previamente mediante un filtro con malla 30# a la mezcla que antecede y se continuó mezclando durante 3 minutos más a 25 RPM.

[00208] Se compactó esta mezcla (granulado en seco) con Gerteis MiniPactor con el uso de rodillos lisos y se molió con un filtro granulador de 0,8 mm.

[00209] Se transfirieron los gránulos molidos a un V-shell de tamaño adecuado para su mezcla final. Se ajustó el peso de los excipientes extragranulares para el rendimiento de granulación y se agregó a los gránulos molidos. Se llevó a cabo la mezcla final durante 12 min 30 segundos a 25 RPM. Se agregó la parte extragranular de estearato de magnesio a la mezcla final y se llevó a cabo la mezcla con lubricación durante 3 min a 25 RPM.

[00210] Luego se comprimieron las mezclas lubricadas finales con una prensa para comprimidos Piccola.

[00211] Se evaluaron los núcleos de comprimidos para determinar su aspecto, variación de peso, dureza, espesor, desintegración y friabilidad.

[00212] Se llevó a cabo el recubrimiento en los núcleos de comprimidos de los lotes seleccionados en Lab coat I en un bombo de recubrimiento de 12" con el uso de una suspensión acuosa de Opadry II que contenía 18 % p/p de contenido sólido.

[00213] Se recolectaron las muestras de gránulos premezcla y de mezcla final para su análisis físico (apariencia, tamaño de partícula, densidad aparente y compactada, propiedades de flujo). Se recolectaron muestras de bandas para la medición de la densidad de bandas. Se recolectaron muestras de comprimidos para examen analítico.

[00214] La Tabla 6 a continuación proporciona un resumen de las pruebas que se llevaron a cabo en las etapas de granulación y compresión:

[00215]

[00216] Tabla 6

Etapa del proceso	Descripción del lote	Análisis	Tamaño de muestra	Ubicación
		Descripción del análisis		
Lubricación	Mezcla poslubricación	Propiedades de flujo Densidad aparente y compactada Tamaño de partícula (análisis del tamiz)	120 g (densidad aparente y compactada) 20 g – PSD	Premezcla, granulación y mezcla final
Compresión	Núcleos de comprimidos sin recubrimiento	Análisis en el proceso (peso, espesor, dureza y friabilidad)	25-40 comprimidos por perfil de compresión	Según instrucciones en planilla de datos
Recubrimiento	Aprox. 3-5 % de ganancia de peso	Disolución, apariencia	10-20 comprimidos	Comprimidos recubiertos en bruto

[00217] Las Tablas 7, 8 y 9 proporcionan los resultados de los análisis en el proceso para las formulaciones 0101-0110 de comprimidos con concentración de 25 mg y 150 mg.

Tabla 7: Análisis en el proceso para ejecuciones de compresión de 25 mg (formulaciones 0101 a 0105A)

Lote n.º		25 mg 0101			0101A	25 mg 0201	0201A	25 mg 0301	25 mg 0401	401A	25 mg 0501A
Fuerza de compresión (kN)		10-10,8	12	10,5-11,0.	11,4-12,2	10,4-11,2	10,3-11,1	10,8-11,4	10,5	9,5	9,1
Compresión previa (%)		Sin	50	100	Sin	Sin	Sin	Sin	Sin	Sin	Sin
Velocidad de la prensa (rpm)		15	15	15	15	15 -> 30	15 -> 45	15 -> 40	30 -> 50	50	30
Prom.Comp.Peso (mg)		101,8	100,7	101,7	100,8	101,2	101,1	100,7	100,4	98,9	101,4
Ind.Comp.Peso (mg)	Mín.	100	100	100	99	99	99	100	98,4	97,3	99,6
	Máx.	104	103	103	101	104	102	102	101,1	100,2	104,2
	Media	101,8	101,0	101,7	102	101,3	101,2	101,1	100,4	98,9	101,7
	RSD%	1,01	1,14	0,93	1,04	1,48	1,02	0,87	0,77	0,96	1,28
Dureza (kp)	Mín.	4,6	6,2	5,8	6,6	6,7	8,5	6,9	7,7	6,5	6,5
	Máx.	5,7	7,2	6,7	7,7	7,9	9,4	8,3	8,2	7,4	8,2
	Media	5,11	6,64	6,24	7,20	7,15	8,88	7,57	8,0	6,96	7,76
Espesor (mm)	Mín.	3,13	3,10	3,08	3,08	3,06	2,85	3,09	2,91	2,85	2,90
	Máx.	3,20	3,17	3,15	3,11	3,16	2,9	3,15	2,95	2,95	2,95
	Media	3,17	3,13	3,13	3,09	3,11	2,88	3,12	2,9255	2,898	2,93
Friabilidad (%)		1,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Desintegración (mm:ss)	n/a	01:30	n/a	01:45	01:20	n/a	n/a	n/a	02:05	01:48
Tipo de herramientas usadas	FD-302, 303, 305				FD-302, 303, 305	FD-304	FD-302, 303, 305	FD-304	FD-304	

Tabla 8: Análisis en el proceso para ejecuciones de compresión de 150 mg (formulaciones 0104 a 0108)

Lote n.º		25 mg (0104)		0104 B	25 mg (0501B)	25 mg (0701)			0701A	0701B		25 mg (0801)	
Fuerza de compresión (kN)		16	13	15	18,1	14	18	15	15,6	17	18	19	
Compresión previa (%)		75 %	Sin	75 %	75 %-> 50 %	Sin	25	Sin	25	25		25	
Velocidad de la prensa (rpm)		30	30	30	30	30	30	50	30	30	50	40	
Prom.Comp.Peso (mg)		602,5	600,0	598,3	n/a	598,4	n/a	601,5	600,95	607,12	598,69	596,99	594,68
Ind.Comp. Peso (mg)	Mín.	599,3	n/a	592,4	598	594,8		597,4	597,1	600,7	596,0	589,0	586,1
	Máx.	614,6		605,5	602	600,7		604,0	606,5	616,9	603,9	605,8	599,6

Lote n.º		25 mg (0104)		0104 B	25 mg (0501B)	25 mg (0701)			0701A	0701B		25 mg (0801)	
	Medi a	602,9		598,3	n/a	598,2		601,5	601,29	607,35	598,73	596,99	594,97
	RSD %	0,73		0,69		0,31		0,33	0,49	0,98	0,44	0,88	0,70
Dureza (kp)	Mín.	13,3		n/a	14,5	13,3	17,5	14,8	14,3	14,3	13,2	15,3	15,4
	Máx.	16,9			15,0	16,5	20,0	17,4	15,6	16,6	14,5	18,4	18,5
	Medi a	15,45		14,8	n/a	15,44	18,91	15,87	14,93	15,46	13,92	17,46	17,29
Espesor (mm)	Mín.	4,98		5,50		4,89	4,78	4,91	4,63	4,73	4,72	4,73	4,60
	Máx.	5,03		5,58		4,93	4,84	4,98	4,67	4,79	4,74	4,77	4,66
	Medi a	4,99		5,527		4,906	4,811	4,938	4,64	4,76	4,732	4,75	4,634
Friabilidad (%)		0,0, 0,43 a 12min		n/a	0,1, 0,5 a 12min	0,3	n/a	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Desintegración (mm:ss)		n/a		n/a	n/a	n/a			n/a	n/a		n/a	

Lote n.º	25 mg (0104)	0104 B	25 mg (0501B)	25 mg (0701)	0701A	0701B	25 mg (0801)
Tipo de herramientas usadas	0,624x0,3268 Beamalloy	0,62 4x0,3 268 Bea mallo y	0,624x0,3268 Beamalloy, EC	0,624x0,3268 mate microesferas	0,643 x 0,337 EC	0,643 x 0,337 EC	0,643 x 0,337 EC, mate microesfera s

[00218] Tabla 9: Análisis en el proceso para ejecuciones de compresión de 150 mg
(Formulaciones 0109 a 0110)

Lote n.º		25 mg 0109		0109B	25 mg 0110	
Fuerza de compresión (kN)		18,2	19,2	18,5-19	18	
Compresión previa (%)		Sin		Sin	Sin	
Velocidad de la prensa (rpm)		30	40	32,5	40	
Prom.Comp.Peso (mg)		598,8	599,1	599,87	605,45	605,6
Ind.Comp.Peso (mg)	Mín.	593,8	594,2	598,8	598,3	597,9
	Máx.	602,6	602,2	607,9	609,4	609,6
	Media	598,7	599,1	604,07	605,33	605,41
	RSD%	0,49	0,41	0,56	0,65	0,63
Dureza (kp)	Mín.	16,5	15,3	13,3	15,5	14,9
	Máx.	18,0	17,5	17,5	17,6	16,7
	Media	16,94	16,71	15,79	16,61	16,02
Espesor (mm)	Mín.	4,60	4,62	4,61	4,69	4,70
	Máx.	4,64	4,66	4,64	4,71	4,72
	Media	4,62	4,63	4,626	4,704	4,712
Friabilidad (%)		0,0	n/a	0,0	0,0	0,0
Desintegración (mm:ss)		n/a			02:10	02:06
Tipo de herramientas usadas		0,643 x 0,337 EC, mate microesferas		0,643 x 0,337 Mate microesferas	0,643 x 0,337 EC, mate microesferas	

[00219] La Tabla 10 a continuación proporciona los parámetros del proceso para la etapa de recubrimiento

[00220] Tabla 10.

Parámetro	Comprimidos		
	Lotes		
	25 mg 0102	25 mg 0109	25 mg 0110
Tamaño de bombo de recubrimiento, bombo malla, pulgada	12	12	12
Carga de bombo, kg	1,1	1,0	1,0
Velocidad de bombo, rpm Rango: 5-25 *	20	17	17-18
Aire de atomización, psi Rango:5-25*	25	18	18
Patrón de aire, psi Rango:5-15*	25	25	25
Rango de volumen de aire de suministro, cfm Rango: 145-175	150-154	150-154	150-154
Distancia de pistola a lecho, pulgadas Rango: 4-6 pulgadas	4,5	4,5	4,5
Temperatura de aire de entrada durante recubrimiento, °C Rango:50-70°C	55,3 – 66,4	56,1-65,2	58,3 – 65,2
Temperatura del aire de escape durante el recubrimiento, °C Rango :42 -54°C	45,1 - 46,1	45,3 - 45,4	45,3 – 46,0
Velocidad de rociado, g/min Objetivo:6g / min	7,4 – 8,2	7,6	7,3 – 8,3
Tiempo total de rociado (hh:mm:ss)	0:45:00	0:33:00	0:34:00
Cantidad de suspensión de recubrimiento rociada, g	344,7	250,8	272,0
Aumento de peso de comprimido recubierto luego de secado (%p/p) (Media)	4,1	4,0	4,1

[00221] La Tabla A a continuación proporciona formulaciones ilustrativas de comprimidos.

Tabla A

Componente		Composición peso de carga de fármaco 30 % (%) "Formulación 2"	Composición peso de carga de fármaco 30 % (%) "Formulación 2" modificada	Composición peso de carga de fármaco 20 % (%) 2"	Composición peso de carga de fármaco 25 % (%) "Formulación 3"
Intragranular	metanosulfonato de 2-metil-1-[(4-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-6-[[2-(trifluorometil)piridin-4-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]propan-2-ol	30,00	30,00	20,00	25,00
	Celulosa microcristalina (Avicel tipo PH-102)	45,00	34,50	44,50	39,50
	Hidroxipropilcelulosa (Klucel EXF PHARM)	2,00	2,00	2,00	2,00
	Glicolato de almidón de sodio	6,00	6,00	6,00	6,00
	Laurilsulfato de sodio	1,00	1,00	1,00	1,00
	Succinato de acetato de hipromelosa	1,00	1,00	1,00	1,00
	Dióxido de silicio coloidal	1,50	1,50	1,50	1,50

Componente		Composición peso de carga de fármaco 30 % (%) "Formulación 2"	Composición peso de carga de fármaco 30 % (%) "Formulación 2" modificada	Composición peso de carga de fármaco 20 % (%)	Composición peso de carga de fármaco 25 % (%) "Formulación 3"
	(Cab-o-Sil M5P)				
	Estearato de magnesio (grado vegetal, Hyqual)	0,75	0,75	0,75	0,75
	Total intragranular	87,25	76,75	76,75	76,75
Extragranular	Celulosa microcristalina (Avicel tipo PH-102)	9,50	20,00	20,00	20,00
	Glicolato de almidón de sodio	2,00	2,00	2,00	2,00
	Dióxido de silicio coloidal (Cab-o-Sil M5P)	0,50	0,50	0,50	0,50
	Estearato de magnesio (HyQual®),	0,75	0,75	0,75	0,75
	Total extragranular	12,75	23,25	23,25	23,25
Total		100,00	100,00	100,00	100,00

Ejemplo 5

[00222] Se estudió el efecto de la fuerza de compactación en la distribución del tamaño de partícula y el perfil de disolución de comprimidos con una concentración de 25 mg y 150 mg.

[00223] Se proporciona el efecto de la fuerza de compactación en la distribución del tamaño de partícula en las Tablas 11-12. El efecto de la fuerza de compactación en el perfil de disolución se proporciona en las Tablas 13-15.

[00224] Tabla 11: Efecto de la fuerza de compactación por rodillo en la distribución del tamaño de partícula
(25 mg 0104/filtro granulador 1,25 mm)

Análisis	Método	Resultado*							
Distribución de tamaño de partícula	USP<78>6<78> SOP LAB 2018		% conservado						
		Tamiz n.º/	Fuerza de compactación (kN/cm)						
			1,5 kN	2,0 kN	2,5 kN	3,0 kN	4,0 kN	5,0 kN	
		20	9,5	12,8	18,3	19,3	23,5	27,3	
		35	8,0	10,3	14,2	15,6	18,7	25,8	
		60	9,4	12,0	13,7	12,6	13,7	14,2	
		100	16,9	16,9	14,8	13,8	12,9	10,6	
		140	12,3	11,5	10,3	9,0	8,2	6,2	
		200	10,3	9,6	8,7	8,1	7,2	5,2	
		Bombo	33,5	26,9	20,0	21,5	15,8	10,6	

[00225] Tabla 12: Efecto de la fuerza de compactación por rodillo en la distribución del tamaño de partícula (25 mg 0104/filtro granulador 0,8 mm)

Análisis	Método	Resultado			
Distribución de tamaño de partícula	USP<78> SOP LAB 2018		% conservado		
		Tamiz n.º/	Fuerza de compactación (kN/cm)		
			2,5 kN	4,0 kN	5,0 kN
		20	0,1	0,3	0,3
		35	7,9	12,3	16,1
		60	17,2	24,2	28,0
		100	20,3	19,3	19,3
		140	12,7	11,3	10,5
		200	11,1	9,5	8,4
		Bombo	30,8	23,0	17,5

[00226] Tabla 13: Efecto de la fuerza de compresión (dureza) en el perfil de disolución 25 mg 0110, dureza 15 kp

Recipiente n.º	% disuelto						
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min.	90 min
1	76	90	96	99	100	101	101
2	76	91	95	99	99	100	100
3	77	92	96	101	102	103	104
Media	76	91	96	100	100	101	102
SD	0,6	1,0	0,6	1,2	1,5	1,5	2,1
%RSD	0,8	1,1	0,6	1,2	1,5	1,5	2,0
Mín	76	90	95	99	99	100	100
Máx.	77	92	96	101	102	103	104

5

[00227] Tabla 14: Efecto de la fuerza de compresión (dureza) en el perfil de disolución

25 mg 0110, dureza 17 kp

Recipiente	% disuelto						
n.º	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min.	90 min
1	64	80	92	99	102	103	103
2	78	93	98	101	102	103	103
3	74	91	95	99	99	100	100
Media	72	88	95	100	101	102	102
SD	7,2	7,0	3,0	1,2	1,7	1,7	1,7
%RSD	10,0	8,0	3,2	1,2	1,7	1,7	1,7
Mín	64	80	92	99	99	100	100
Máx.	78	93	98	101	102	103	103

[00228] Tabla 15: Efecto de la fuerza de compresión (dureza) en el perfil de disolución

25 mg 0110, dureza 18 kp

Recipiente	% disuelto						
n.º	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min.	90 min
1	64	81	92	99	101	101	102
2	66	88	95	100	101	102	103
3	59	82	92	98	100	101	101
Media	63	84	93	99	101	101	102
SD	3,6	3,8	1,7	1,0	0,6	0,6	1,1
%RSD	5,7	4,5	1,9	1,0	0,6	0,6	1,1
Mín	59	81	92	98	100	101	101
Máx.	66	88	95	100	101	102	103

5

[00229] Tal como se observa en los datos en las Tablas 13-15, el aumento en la fuerza de compresión de la ejecución principal disminuyó la velocidad de disolución del comprimido únicamente en los primeros momentos (de 0 a 30 minutos) pero permaneció sin cambios luego de los 30 minutos.

Ejemplo 6: Efecto del recubrimiento en el perfil de disolución

[00230] Se sometió a los comprimidos recubiertos a una prueba de disolución. El efecto del recubrimiento en el perfil de disolución se proporciona en la Tabla 16 a continuación:

Tabla 16: Efecto del recubrimiento en el perfil de disolución: 25 mg 0110

Recipiente n.º	% disuelto						
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min.	90 min
1	55	80	86	94	98	98	100
2	53	80	87	92	96	99	102
3	64	84	91	96	99	100	101
Media	57	81	88	94	98	99	101
SD	5,9	2,3	2,6	2,0	1,5	1,0	1,0
%RSD	10,2	2,8	3,0	2,1	1,6	1,0	1,0
Mín	53	80	86	92	96	98	100
Máx.	64	84	91	96	99	100	102

[00231] Tal como se observa en los datos en la Tabla 16, el recubrimiento parece haber afectado el perfil de disolución principalmente en los primeros momentos (5 min y 10 min) cuando se notó que el porcentaje de fármaco disuelto fue ligeramente menor en comparación con el de los comprimidos no recubiertos del mismo lote. Sin embargo, el perfil de disolución general entre 15 min – 60 min permaneció sin cambios y más del 90 % del fármaco se disolvió en 30 min.

Ejemplo 7: Estudios de cambios en la forma de la sustancia farmacéutica

[00232] Se almacenaron los lotes de sustancia farmacéutica en envases comerciales representativos a granel a temperatura ambiente durante hasta 18 meses. No se detectó cambio de forma para los lotes de sustancias farmacéuticas.

[00233] Las formulaciones para comprimidos en la Tabla 17 se usaron en un estudio para determinar el cambio de forma de la sustancia farmacéutica en las formulaciones:

Tabla 17

Componente de formulación	% peso/peso			
	Formulación 1a	Formulación 1b	Formulación 2:	Formulación 3
mg	5 y 10	50 y 200	50 y 100	50, 100, 150 y 200
metanosulfonato de CC-90007	6	40	30	25
Celulosa microcristalina	80	44,5	54,5	59,5
Hidroxipropilcelulosa	2	2	2	2
Glicolato de almidón de sodio	8	8	8	8
Laurilsulfato de sodio	1	1	1	1
Succinato de acetato de hipromelosa	1	1	1	1
Dióxido de silicio coloidal	1	2	2	2
Estearato de magnesio	1	1,5	1,5	1,5
Núcleo de comprimido total	100	100	100	100
Película de recubrimiento	NA	NA	NA	4,0 ²
Porcentaje total	100	100	100	104,0

Componente de formulación	% peso/peso			
	Formulación n 1a	Formulación n 1b	Formulación n 2:	Formulación n 3
Peso total del comprimido (mg)	100/200	150/600	200/400	249,6/499,2/ 748,8/998,4

[00234] En las formulaciones de la Tabla 17, no se detectó base libre cristalina con el uso de XRPD. El contenido amorfo (base libre y sal de metanosulfonato) se detectó con ssNMR. Se esperó que el contenido amorfo total en el momento de la elaboración fuera $\leq$ 10 %.

[00235] Luego de 24 meses de almacenamiento a 25 °C/HR 60 %, la Formulación 1b no mostró aumentos en el contenido amorfo y no se detectó base libre cristalina tal como se describe en la Tabla 18.

Tabla 18

Concentración	Tiempo(meses)	Contenido amorfo(%)	Base libre cristalina
50 mg	9	≤ 10	No detectado
	24	≤ 10	
200 mg	24	≤ 10	

[00236] Luego de 12 meses de almacenamiento a 25 °C/HR 60 %, no pareció que el contenido amorfo de las Formulaciones 2 y 3 aumentara y no se detectó base libre cristalina tal como se describe en las Tablas 19 y 25, respectivamente.

Tabla 19:- Formulación 2: Comprimidos sin recubrimiento

Concentración	Tiempo(meses)	Contenido amorfo(%)	Base libre cristalina
25 mg	Inicial	≤ 10	No

Concentración	Tiempo(meses)	Contenido amorfo(%)	Base libre cristalina
25 mg	6	≤ 10	detectado
	9	≤ 10	
25 mg	9	≤ 10	
	12		
50 mg	9	≤ 10	
50 mg	6	≤ 10	
	9	≤ 10	
100 mg	6	≤ 10	
	9	≤ 10	
150 mg	6	≤ 10	
	9	≤ 10	

Tabla 20: Formulación 3 - Comprimidos con recubrimiento amarillo

Concentración	Tiempo(meses)	Contenido amorfo (%)	Base libre cristalina
50 mg	6	≤ 10	No detectado
150 mg	6	≤ 10	
200 mg	3	≤ 10	
	6		

[00237] Los ejemplos que se establecieron anteriormente se proporcionaron para dar al experto en la técnica una descripción y divulgación completa de cómo elaborar y utilizar las modalidades reivindicadas, y no se pretende que estas limiten el alcance de lo descrito en la presente. Se pretende que las modificaciones que son evidentes para los expertos en la técnica se encuentren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes en la presente memoria descriptiva se incorporan a la presente mediante referencia como si cada publicación, patente o

solicitud de patente se hubiese indicado específica e individualmente que se incorporan a la presente mediante referencia.