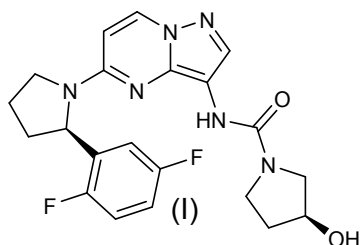


**REIVINDICACIONES MODIFICADAS**

1.- Una formulación líquida que comprende un agente solubilizante y (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida que tiene la fórmula (I):



10

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o combinaciones de los mismos.

2.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos, está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5% en peso a aproximadamente 7% en peso.

3.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos está presente en una cantidad de aproximadamente 1.5% en peso a aproximadamente 2.5% en peso.

4.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos, tiene una concentración de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml en la formulación líquida.

5.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I), la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos, tiene una concentración de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 35 mg/ml en la formulación líquida.

5 6.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos, tiene una concentración de aproximadamente 20 mg/ml en la formulación líquida.

10 7.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en una ciclodextrina, un glicol, un glicerol y combinaciones de los mismos.

8.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el agente solubilizante comprende una ciclodextrina.

15 9.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el agente solubilizante se selecciona del grupo que consiste en un derivado de  $\beta$ -ciclodextrina, una  $\gamma$ -ciclodextrina y combinaciones de los mismos.

20 10.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el agente solubilizante comprende una hidroxi alquil- $\gamma$ -ciclodextrina.

11.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el agente solubilizante comprende una  $\beta$ -ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en una hidroxi alquil- $\beta$ -ciclodextrina, una sulfoalquil éter- $\beta$ -ciclodextrina y combinaciones de los mismos.

25 12.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque el agente solubilizante comprende hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.

13.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el agente solubilizante está presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 35% en peso.

5 14.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el agente solubilizante está presente en una cantidad de aproximadamente 13% en peso a aproximadamente 17% en peso.

15.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada porque la formulación comprende además una base.

10 16.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque la base comprende al menos uno de un citrato, un lactato, un fosfato, un maleato, un tartrato, un succinato, un acetato, un carbonato o un hidróxido.

15 17.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque la base comprende al menos uno de lactato de litio, lactato de sodio, lactato de potasio, lactato de calcio, fosfato de litio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fosfato de calcio, maleato de litio, maleato de sodio, maleato de potasio, calcio maleato, tartrato de litio, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, succinato de litio, succinato de sodio, succinato de calcio, acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de calcio, hidróxido de sodio,  
20 hidróxido de potasio o hidróxido de calcio.

18.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque la base es un citrato.

25 19.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque el citrato comprende al menos uno de citrato de citrato monohidratado, citrato de sodio monohidrato, citrato de potasio monohidratado, citrato de calcio monohidratado, citrato de litio dihidrato, citrato de sodio dihidrato, citrato de potasio dihidrato, citrato de calcio dihidrato, citrato de litio trihidrato, citrato de sodio trihidrato, citrato de potasio

trihidratado, citrato de calcio trihidratado, citrato de litio tetrahidrato, citrato de sodio tetrahidrato, citrato de potasio tetrahidrato, citrato de calcio tetrahidrato, citrato de litio pentahidratado, citrato de sodio pentahidratado, citrato de potasio pentahidratado, citrato de calcio pentahidratado, hexahidrato de citrato de litio, citrato hexahidrato de sodio, hexahidrato de citrato de potasio, hexahidrato de citrato de calcio, heptahidrato de citrato de litio, heptahidrato de citrato de sodio, heptahidrato de citrato de potasio o heptahidrato de citrato de calcio.

20.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque la base comprende al menos uno de citrato de sodio monohidratado, citrato de potasio monohidratado, citrato de calcio monohidratado, citrato de sodio dihidrato, citrato de potasio dihidrato, citrato de calcio dihidrato, citrato de sodio trihidrato, citrato de potasio trihidratado, citrato de calcio trihidrato, citrato de sodio tetrahidratado, citrato de potasio tetrahidratado, citrato de calcio tetrahidrato, citrato de sodio pentahidratado, citrato de potasio pentahidratado, citrato de calcio pentahidratado, hexahidrato de citrato de sodio, hexahidrato de citrato de potasio, hexahidrato de citrato de calcio, heptahidrato de citrato de sodio, heptahidrato de citrato de potasio o citrato de calcio heptahidrato.

21.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque la base comprende citrato de sodio dihidrato.

22.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, caracterizada porque la base está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 5% en peso.

23.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, caracterizada porque la formulación tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 7.

24.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada porque la formulación tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4.

25.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque la formulación tiene un pH de aproximadamente 3.5.

5 26.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada porque la formulación líquida comprende adicionalmente un edulcorante.

27.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el edulcorante comprende un azúcar.

10 28.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 27, caracterizada porque el azúcar comprende sacarosa.

29.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 26, caracterizada porque el edulcorante comprende un edulcorante intenso.

30.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 29, caracterizada porque el edulcorante intenso comprende sucralosa.

15 31.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, caracterizada porque el edulcorante está presente en una cantidad de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso.

20 32.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 30, caracterizada porque el edulcorante está presente en una cantidad de aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 55% en peso.

33.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, caracterizada porque la formulación líquida comprende además un agente de enmascaramiento de amargor.

25 34.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada porque el agente de enmascaramiento de amargor está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 2% en peso.

35.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 33 o 34,

caracterizada porque el agente de enmascaramiento de amargor está presente en una cantidad de aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 0.5% en peso.

36.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizada porque la formulación comprende además un agente  
5 saborizante.

37.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada porque el agente saborizante comprende al menos uno de un agente saborizante natural, un agente saborizante de fruta natural, un agente saborizante artificial, un agente saborizante de fruta artificial o un potenciador de sabor.

10 38.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 36 o 37, caracterizada porque el agente saborizante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 2% en peso.

39.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, caracterizada porque el agente saborizante está presente en una  
15 cantidad de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 0.1% en peso.

40.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, caracterizada porque la formulación comprende además un agente colorante.

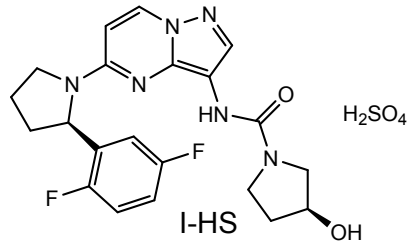
41.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las  
20 reivindicaciones 1 a 40, caracterizada porque la formulación líquida se prepara a partir de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

42.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, caracterizada porque la formulación líquida se prepara a partir de la sal de sulfato de hidrógeno del compuesto de fórmula (I).

25 43.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, caracterizada porque la formulación líquida se prepara a partir de una forma cristalina del compuesto de fórmula (I).

44.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 43, caracterizada porque la forma cristalina tiene la fórmula (I-HS):

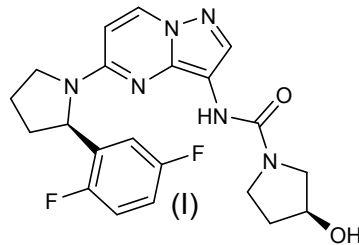
5



45.- Una formulación líquida que comprende:

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida que tiene la fórmula (I):

10



15

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos,

un agente solubilizante; y

una base;

en donde:

20

la formulación tiene un pH de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 5.5;

y

el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la combinación del mismo, tiene una concentración de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 35 mg/ml en la formulación líquida.

25

46.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la formulación tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4.

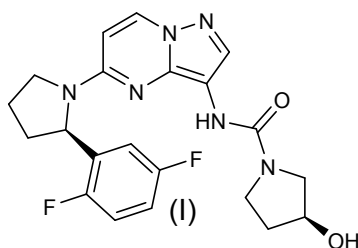
47.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 46, caracterizada porque la base comprende citrato de sodio dihidrato.

48.- Una formulación líquida que comprende:

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-

5 3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida que tiene la fórmula (I):

10



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos,

un agente solubilizante;

una base;

15

un edulcorante;

un agente de enmascaramiento de amargor; y

un agente saborizante,

en donde:

la formulación tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4; y

20

el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o la combinación del mismo, tiene una concentración de aproximadamente 15 mg/ml a aproximadamente 35 mg/ml en la formulación líquida.

49.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 48, caracterizada porque la base comprende citrato de sodio dihidrato.

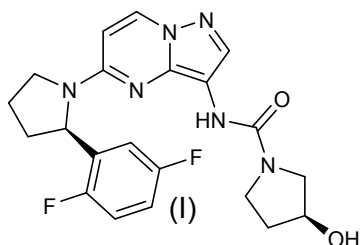
25

50.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 48 a 49, caracterizada porque el edulcorante comprende sacarosa.

51.- Una formulación líquida que comprende:

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida que tiene la fórmula (I):

5



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos,

10

un agente solubilizante presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 35% en peso;

una base presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 5% en peso;

en donde:

15

la formulación tiene un pH de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 5.5;

y

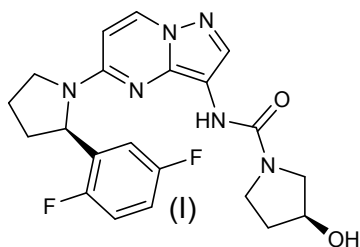
el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la combinación del mismo, tiene una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml en la formulación líquida.

20

52.- Una formulación líquida que comprende:

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida que tiene la fórmula (I):

25



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los mismos,

un agente solubilizante presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 35% en peso;

5 una base presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 5% en peso;

un edulcorante presente en una cantidad de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso;

10 un agente de enmascaramiento de amargor presente en una cantidad de aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 0.5% en peso; y

un agente saborizante presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 2% en peso,

en donde:

la formulación tiene un pH de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 5.5;

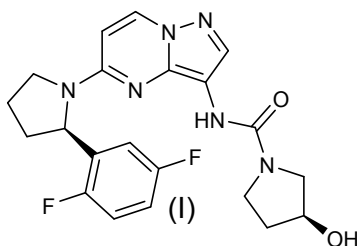
15 y

el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la combinación del mismo, tiene una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml en la formulación líquida.

53.- Una formulación líquida que comprende:

20 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-difluorofenil)-pirrolidin-1-il)-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida que tiene la fórmula (I):

25



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de los

mismos,

un agente solubilizante presente en una cantidad de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 35% en peso;

5 una base que comprende citrato de sodio dihidrato presente en una cantidad de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 5% en peso;

un edulcorante que comprende sacarosa presente en una cantidad de aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 70% en peso;

un agente de enmascaramiento de amargor está presente en una cantidad de aproximadamente 0.2% en peso a aproximadamente 0.5% en peso; y

10 un agente saborizante presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 2% en peso,

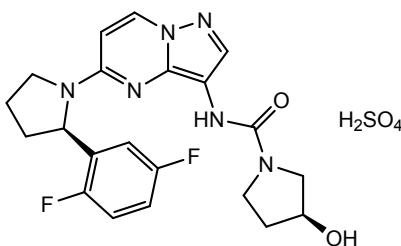
en donde:

la formulación tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 4; y

15 el compuesto de fórmula (I), la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la combinación del mismo, tiene una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml en la formulación líquida.

54.- La formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51-53, caracterizada porque la formulación líquida se prepara a partir de una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (I-HS):

20



## I-HS

5 55.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada porque la forma cristalina se caracteriza por tener picos de difracción de XRPD ( $2\theta$  grados) a  $18.4 \pm 0.2$ ,  $20.7 \pm 0.2$ ,  $23.1 \pm 0.2$  y  $24.0 \pm 0.2$ .

56.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada porque la forma cristalina se caracteriza por tener picos de difracción XRPD  
10 ( $2\theta$  grados) a  $10.7 \pm 0.2$ ,  $18.4 \pm 0.2$ ,  $20.7 \pm 0.2$ ,  $23.1 \pm 0.2$  y  $24.0 \pm 0.2$ .

57.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada porque la forma cristalina se caracteriza por tener picos de difracción de XRPD ( $2\theta$  grados) a  $10.7 \pm 0.2$ ,  $18.4 \pm 0.2$ ,  $19.2 \pm 0.2$ ,  $20.2 \pm 0.2$ ,  $20.7 \pm 0.2$ ,  $21.5 \pm 0.2$ ,  $23.1 \pm 0.2$  y  $24.0 \pm 0.2$ .

15 58.- La formulación líquida de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada porque la forma cristalina se caracteriza por tener picos de difracción XRPD ( $2\theta$  grados) a  $10.7 \pm 0.2$ ,  $15.3 \pm 0.2$ ,  $16.5 \pm 0.2$ ,  $18.4 \pm 0.2$ ,  $19.2 \pm 0.2$ ,  $19.9 \pm 0.2$ ,  $20.2 \pm 0.2$ ,  $20.7 \pm 0.2$ ,  $21.5 \pm 0.2$ ,  $22.1 \pm 0.2$ ,  $23.1 \pm 0.2$ ,  $24.0 \pm 0.2$ ,  $24.4 \pm 0.2$ ,  $25.6 \pm 0.2$ ,  $26.5 \pm 0.2$ ,  $27.6 \pm 0.2$ ,  $28.2 \pm 0.2$ ,  $28.7 \pm 0.2$ ,  $30.8 \pm 0.2$  y  $38.5 \pm 0.2$ .

20 59. Uso de la formulación líquida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 para la manufactura de un medicamento en un método para el tratamiento de cáncer en donde el método comprende:

(a) identificar a un paciente que lo necesita que tiene disfagia; y

(b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la  
25 formulación líquida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58.

60. Uso de la formulación líquida de conformidad con una cualquiera de las

reivindicaciones 1-58 para la manufactura de un medicamento en un método para el tratamiento de cáncer en donde el método comprende:

- (a) identificar a un paciente que lo necesita que tiene disfagia;
- 5           (b) determinar si el cáncer está mediado por una Trk cinasa; y
- (c) si se determina que el cáncer está mediado por una Trk cinasa, administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la formulación líquida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58.

61. Uso de la formulación líquida de conformidad con una cualquiera de las  
10 reivindicaciones 1-58 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

62.- El uso de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el cáncer se selecciona del grupo que consiste de un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de garganta, un cáncer de esófago o combinaciones de los mismos.

15           63.- El uso de conformidad con la reivindicación 61 o 62, caracterizado porque el paciente es un bebé, un niño, un adolescente o un paciente anciano.

64.    Uso de la formulación líquida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 para la manufactura de un medicamento en un método para el tratamiento de cáncer en donde el método comprende:

- 20           (a) determinar si el cáncer está asociado con uno o más de sobreexpresión, activación, amplificación y mutación de una Trk cinasa; y
- (b) si se determina que el cáncer está asociado con uno o más de sobreexpresión, activación, amplificación y mutación de una Trk cinasa, administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación líquida de conformidad con
- 25           cualquiera de las reivindicaciones 1-58.

65.    Uso de la formulación líquida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 para la manufactura de un medicamento en un método para el

tratamiento de cáncer en donde el método comprende:

(a) determinar si el cáncer está mediado por una Trk cinasa; y

(b) si se determina que el cáncer está mediado por una Trk cinasa, administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-58.

66. Uso de la formulación líquida de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1-58 para la manufactura de un medicamento en un método para el tratamiento de cáncer en donde el método comprende:

(a) realizar un ensayo en una muestra obtenida del sujeto para determinar si el sujeto tiene desregulación de un gen NTRK, una proteína Trk o expresión o nivel del mismo; y

(b) administrar a un sujeto que se determina que tiene desregulación de un gen NTRK, una proteína Trk, o expresión o actividad, o nivel de la misma cantidad terapéuticamente efectiva de una formulación líquida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-58.

67.- El uso de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque la desregulación de un gen NTRK, una proteína Trk, o la expresión o nivel de la misma es una traducción cromosómica que da como resultado la traducción de una proteína de fusión Trk.

68.- El uso de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque la proteína de fusión Trk se selecciona del grupo que consiste de: TP53-TrkA, LMNA-TrkA, CD74-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, NFASC-TrkA, BCAN-TrkA, MPRIP -TrkA, TPR-TrkA, RFWD2-TrkA, IRF2BP2-TrkA, SQSTM1-TrkA, SSBP2-TrkA, RABGAP1L-TrkA, C18ORF8-TrkA, RNF213-TrkA, TBC1D22A-TrkA, C20ORF112-TrkA, DNER-TrkA, ARHGEF2-TrkA, CHTOP-TrkA, PPL-TrkA, PLEKHA6-TrkA, PEAR1-TrkA, MRPL24-TrkA, MDM4-TrkA, LRRC71-TrkA, GRIPAP1-TrkA, EPS15-TrkA, DYNC2H1-TrkA, CEL-TrkA, EPHB2-TrkA, TGF -TrkA, NACC2-TrkB, QKI-TrkB, AFAP1-TrkB, PAN3-TrkB, SQSTM1-TrkB, TRIM24-TrkB, VCL-TrkB, AGBL4-TrkB, DAB2IP-TrkB, ETV6-TrkC, BTBD1-TrkC, LYN-TrkC, RBPMS-TrkC,

EML4-TrkC, HOMER2-TrkC, TFG-TrkC, FAT1-TrkC y TEL-TrkC.

69.- El uso de conformidad con la reivindicación 66, caracterizado porque la desregulación de un gen NTRK, una proteína Trk, o la expresión o actividad de la misma es una o más mutaciones puntuales en el gen.

5           70.- El uso de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque el gen NTRK es un gen NTRK1, y la una o más mutaciones puntuales en el gen NTRK1 da como resultado la traducción de una proteína TrkA que tiene sustituciones que son una o más de las siguientes posiciones de aminoácidos: 33, 336, 337, 324, 420, 444, 517, 538, 649, 682, 683, 702 y 1879.

10           71.- El uso de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque la una o más mutaciones puntuales en el gen NTRK1 da como resultado la traducción de una proteína TrkA que tiene una o más de las siguientes sustituciones de aminoácidos: R33W, A336E, A337T, R324Q, R324W, V420M, R444Q, R444W, G517R, G517V, K538A, R649W, R649L, R682S, V683G, R702C y C1879T.