

REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

- 5 1. Una formulación farmacéutica en una forma de dosificación oral sólida que comprende:
- (a) N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este;
- 10 (b) un ácido orgánico; y
- (c) un tensioactivo, en donde el tensioactivo es un poloxámero.
- 15 2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, donde el ácido orgánico es ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, ácido sórbico o ácido tartárico.
- 20 3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, donde el ácido orgánico es ácido cítrico.
4. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende de 1 % en peso a 50 % en peso de ácido orgánico.
- 25 5. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende de 5 % en peso a de 40 % en peso de ácido orgánico.
6. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende de 5 % en peso a de 30 % en peso de ácido orgánico.
- 30 7. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que

comprende de 10 % en peso a de 20 % en peso de ácido orgánico.

8. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende de 10 % en peso o de 20 % en peso de ácido orgánico.

5

9. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende de 1 % en peso a de 20 % en peso del Compuesto I.

10. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende de 2 % en peso a de 15 % en peso del Compuesto I.

10

11. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende de 3 % en peso o de 12 % en peso del Compuesto I.

12. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el tensioactivo es poloxámero 407 o poloxámero 188.

15

13. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el tensioactivo es poloxámero 407.

20

14. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende de 1 % en peso a de 20 % en peso de tensioactivo.

15. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende de 5 % en peso a de 15 % en peso de tensioactivo.

25

16. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende de 5 % en peso a de 10 % en peso de tensioactivo.

17. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende de 1 % en peso a de 10 % en peso de tensioactivo.

30

18. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-17 que comprende adicionalmente un diluyente.

5 19. La formulación farmacéutica de la reivindicación 18, donde el diluyente es manitol.

20. La formulación farmacéutica de la reivindicación 18 o 19, que comprende de 40 % en peso a de 90 % en peso de diluyente.

10

21. La formulación farmacéutica de la reivindicación 18 o 19, que comprende de 50 % en peso a de 80 % en peso de diluyente.

15 22. La formulación farmacéutica de la reivindicación 18 o 19, que comprende de 50 % en peso a de 75 % en peso de diluyente.

23. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 que comprende adicionalmente un desintegrante.

20 24. La formulación farmacéutica de la reivindicación 23, donde el desintegrante es crospovidona.

25. La formulación farmacéutica de la reivindicación 23 o 24, que comprende 1 % en peso a de 10 % en peso de desintegrante.

25

26. La formulación farmacéutica de la reivindicación 23 o 24, que comprende 2 % en peso a de 5 % en peso de desintegrante.

30 27. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-26 que comprende adicionalmente un lubricante, deslizante o ambos.

28. La formulación farmacéutica de la reivindicación 27, donde el lubricante es ácido esteárico.

29. La formulación farmacéutica de la reivindicación 27 o 28, que comprende 1 % en peso a de 5 % en peso de lubricante.

30. La formulación farmacéutica de la reivindicación 27 o 28 que comprende 2 % en peso de lubricante.

31. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27-30, donde el deslizante es sílice coloidal.

32. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27-31, que comprende de 0,1 % en peso a de 5 % en peso de deslizante.

33. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 27-31, que comprende de 0,5 % en peso a de 1 % en peso de deslizante.

34. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este;

(b) ácido cítrico; y

(c) un poloxámero.

35. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde la sal es maleato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-

tetrahidropirimidina-5-carboxamida (maleato del Compuesto I).

36. La formulación farmacéutica de la reivindicación 35, que comprende de 1 % en peso a de 20 % en peso de maleato del Compuesto I.

5

37. La formulación farmacéutica de la reivindicación 35, que comprende de 2 % en peso a de 15 % en peso de maleato del Compuesto I.

38. La formulación farmacéutica de la reivindicación 35, que comprende de 3 % en peso a de 12 % en peso de maleato del Compuesto I.

10

39. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) de 2 % en peso a de 15 % en peso de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

15

(b) de 5 % en peso a de 30 % en peso de ácido cítrico; y

20

(c) de 5 % en peso a de 15 % en peso de un poloxámero.

40. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) de 2 % en peso a de 15 % en peso de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este.

25

(b) de 5 % en peso a de 30 % en peso de ácido cítrico;

30

(c) de 5 % en peso a de 15 % en peso de polómero 407;

(d) de 50 % en peso a de 80 % en peso de manitol;

5 (e) de 1 % en peso a de 5 % en peso de ácido esteárico; y

(f) de 2 % en peso a de 5 % en peso de crospovidona.

41. Una formulación farmacéutica que comprende:

10

(a) de 2 % en peso a de 15 % en peso de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este;

15

(b) de 5 % en peso a de 30 % en peso de ácido cítrico; y

(c) de 1 % en peso a de 10 % en peso de un poloxámero.

20 42. Una formulación farmacéutica que comprende:

(a) de 2 % en peso a de 15 % en peso de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este;

25

(b) de 5 % en peso a de 30 % en peso de ácido cítrico;

(c) de 1 % en peso a de 10 % en peso de polómero 407;

30

(d) de 50 % en peso a de 80 % en peso de manitol;

(e) de 1 % en peso a de 5 % en peso de ácido esteárico; y

(f) de 2 % en peso a de 5 % en peso de crospovidona.

5

43. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 39-42, donde la sal es maleato de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (maleato del Compuesto I).

10

44. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, donde la forma de dosificación es una tableta o cápsula.

45. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, donde la forma de dosificación es una cápsula.

15

46. Un método para inhibir cinasas AXL y MER *in vitro*, dicho método comprende poner en contacto las cinasas AXL y MER con una formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-45.

20

47. Un método para preparar una formulación farmacéutica adecuada para la administración oral que comprende mezclar N-(4-(4-amino-7-(1-isobutirilpiperidin-4-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-5-il)fenil)-1-isopropil-2,4-dioxo-3-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxamida (Compuesto I) o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este; un ácido orgánico; y un tensioactivo para formar la formulación farmacéutica adecuada para la administración oral.

25

48. El método de la reivindicación 47, que comprende adicionalmente la formulación farmacéutica para proporcionar una cápsula.

30

49. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-45,

preparada mediante el método de la reivindicación 47.